

Egon Kilb

ÜBER MOLEKÜL - ASSOZIATIONEN BEI
OBERFLÄCHENANÄSTHETIKA:

EIN BEITRAG ZUR FRAGE DES WIRKUNGS-
ABFALLS BEI DEN HÖHEREN HOMOLOGEN
OBERFLÄCHENANÄSTHETISCH WIRKSAMER
REIHEN

Frankfurt am Main 1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über Molekül-Assoziationen bei Oberflächenanästhetika:
Ein Beitrag zur Frage des Wirkungsabfalls bei den höheren
Homologen oberflächenanästhetisch wirksamer Reihen.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Egon Kilb

Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1963.

Gedruckt mit Genehmigung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

1. Referent: Privat-Dozent Dr. Th. Eckert

2. Referent: Prof. Dr. C. Rohmann

Tag der mündlichen Prüfung:

24.10.63.

Tag der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

		<u>Seite</u>
I	Einleitung und Problemstellung	6
II	Untersuchungen an den höheren Homologen der Stadacain-Reihe	14
II,1	Oberflächenanästhetische Eigenschaften	14
II,2	Zur Frage des Lösungszustands der höheren Homologen der Stadacain-Reihe	21
II,2,1	Der Lösungszustand der Kolloidelektrolyte allgemein	21
II,2,2	Zur Frage des Lösungszustands der Ober- flächenanästhetika	23
II,2,3	Zur Methodik der Bestimmung der kritischen Konzentrationen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe	23
II,2,4	Die kritischen Mizellbildungskonzentrationen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe	27
II,2,5	Zur Konzentrationsabhängigkeit der Ober- flächenspannung, des Dampfdrucks und der Äquivalentleitfähigkeit	38
II,3	Mizellbildung und oberflächenanästhetische Wirkung bei den höheren Homologen der Stadacain-Reihe	43

	<u>Seite</u>
II,3,1	Vergleich der kritischen Konzentrationen mit den Konzentrations-Wirkungskurven des Heptyl- und Hexyl-Homologen, sowie der Ket- tenlänge - Wirkungskurve der homologen Reihe 43
II,3,2	Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungs- abnahme infolge Assoziatbildung bei Ober- flächenanästhetika 44
II,4	Synthesen der höheren Homologen der Stadacain- Reihe 56
III	Untersuchungen an den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe 58
III,1	Oberflächenanästhetische Eigenschaften 58
III,2	Zur Frage des Lösungszustands der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe 59
III,3	Die kritischen Mizellbildungskonzentratio- nen der höheren Homologen der Cinchocain- Reihe 61
III,4	Zur Frage des Zusammenhangs von Assoziat- bildung und Wirkungsabfall bei den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe 76
III,5	Synthesen der höheren Homologen der Cincho- cain-Reihe 78

		<u>Seite</u>
IV	Die kritischen Konzentrationen einiger anderer Oberflächenanästhetika	79
V	Experimenteller Teil	88
V,1	Zur Methodik der pharmakologischen Auswertung	89
V,2	Zur Meßmethodik der Oberflächenspannung	92
V,3	Zur Meßmethodik des Dampfdruck-Osmometers "Mechrolab"	102
V,4	Tabellen zu den Synthesen	104
V,4,1	Tabellen zur Synthese der höheren Homologen der Stadacain-Reihe	104
V,4,2	Tabellen zur Synthese der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe	106
V,5	Tabellen der Meßwerte	108
VI	Zusammenfassung	132
VII	Literaturverzeichnis	133-142

I. Einleitung und Problemstellung.

Zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der pharmakologischen Wirkung vieler Arzneimittel bestehen mannigfache Zusammenhänge, über die bereits in vielen Arbeiten berichtet wurde. Die frühesten Untersuchungen dieser Art befassen sich mit den Narkotika, für deren Wirkung insbesondere die *Lipoidlöslichkeit* eine ausschlaggebende Rolle zu spielen scheint. So haben beispielsweise Meyer und Overton (1,2) zeigen können, daß enge Beziehungen zwischen der Wirkungsstärke und dem Verteilungskoeffizienten von Narkotika bestehen. Die Meyer-Overton Regel besagt, daß der Verteilungskoeffizient lipophile Phase/wässrige Phase von chemisch indifferenten Stoffen, multipliziert mit ihrer minimalen Wirkungskonzentration eine Konstante für die narkotische Konzentration im Lipoid ergibt.

Es ist schon früh versucht worden, die von Meyer und Overton bei Narkotika entwickelte Theorie auch auf Lokalanästhetika zu übertragen (3,4,5,6,7,8,9,10,11). Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten zahlreicher homologer Reihen von Lokalanästhetika haben allgemein dazu geführt, der Lipoidlöslichkeit eine wesentliche Rolle beim Wirkungsmechanismus dieser Stoffe zuzuweisen (12,13).

Auch die *Ionisation* eines Arzneistoffs kann, wie zahlreiche Arbeiten zeigen, für seine Wirksamkeit von Bedeutung sein. Es lassen sich hier im wesentlichen zwei

Gruppen unterscheiden:

Erstens solche Arzneimittel, die hauptsächlich als Ionen ihre Wirkung entfalten, wie beispielsweise die antibakteriell-wirksamen Acridine (14,15). Eine zweite Gruppe umfaßt solche Stoffe, die in der Hauptsache in ihrer nichtionisierten Form zur Wirkung gelangen. In dieser Gruppe sind besonders die Lokalanästhetika zu erwähnen. So konnten beispielsweise Trevan und Boock (16) zeigen, daß die anästhetische Wirkung von 5 Lokalanästhetika (Cocain, Procain, Stovain, β -Eucaïn und Benzylbenzoyl- α -methyl-L-glutamin) auf die Kaninchencornea beinahe proportional der Konzentration der vorhandenen Basenmoleküle war.

Auf den Zusammenhang zwischen O b e r f l ä c h e n - s p a n n u n g und pharmakologischer Wirkung wies wohl als erster Traube in zahlreichen Arbeiten hin (17,18). Je mehr nämlich ein chemischer Körper die Oberflächenspannung des Wassers herabsetzt, umso größer ist sein Bestreben sich an Grenzflächen anzureichern und desto mehr wird seine Adsorption an Membranen erleichtert. Besonders eingehend wurde der Zusammenhang zwischen der Oberflächenspannung und dem lokalanästhetischen Effekt untersucht. Insbesondere Adams (4), Miescher (19), Rohmann (20-24), Büchi (25), Luduena (26), Skou (27-29) und Sekera (30,31) verdanken wir eingehende Untersuchungen zu diesem Thema.

Für die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit sind insbesondere solche Veröffentlichungen von Interesse, die sich

mit der Frage des Einflusses von M o l e k ü l - A s s o - z i a t i o n (Mizellbildung) auf pharmakologische Wirkungen befaßten. Zu diesem Thema liegen bisher relativ wenige Ergebnisse vor.

So konnten Cella und Mitarb. (32) bei langkettigen quaternären Ammoniumsalzen, die zur Gruppe der Kolloidelektrolyte gehören, Zusammenhänge zwischen der kritischen Mizellbildungskonzentration und der antibakteriellen Wirksamkeit nachweisen. Sie fanden, daß die Wirksamkeit umgekehrt proportional der kritischen Mizellbildungskonzentration ist, d.h. je geringer diese Konzentration war, umso wirksamer erwiesen sich die entsprechenden Verbindungen.

Über den Zusammenhang zwischen Bilharziawirksamen Xanthon- und Thioxanthon-Derivaten und der Molekül-Assoziation berichteten Scholtan und Gönnert (33). Sie fanden, daß die Ionen dieser Stoffe in wäßriger Lösung die Tendenz haben, sich zu Mizellen zusammenzulagern und kolloiddisperse Lösungen zu bilden. Mit steigendem Assoziationsgrad, also zunehmendem Teilchengewicht, nimmt auch die biologische Wirksamkeit dieser Verbindungen zu. Es wurde weiter festgestellt, daß der Assoziationsgrad jedoch als solcher kein direktes Maß für die biologische Wirksamkeit einer Verbindung ist.

Auch bei den Arsenobenzolen, die nach früheren Untersuchungen zu den Kolloidelektrolyten gehören (34,35,36), haben Wright und Mitarb. (37) Zusammenhänge zwischen Assoziation und Wirkung nachweisen können.

Badger (38) und Danielli (39) gehen bei einer Reihe von pharmakologischen Wirkungen (Bluthämolyse, Narkose u.a.) auf die Erscheinung des Wirkungsverlustes durch Assoziation der Wirkstoffmoleküle ein.

Auf Grund allgemeiner Überlegungen, die sich insbesondere auf das bei den Oberflächenanästhetika auftretende Strukturprinzip stützen, war zu erwarten, daß die Oberflächenanästhetika ebenfalls zur Gruppe der Kolloidelektrolyte gehören. Es war das Ziel dieser Arbeit diese Vermutung zu bestätigen. Darüberhinaus sollte die Arbeit einen Beitrag zu der Frage liefern, inwieweit sich solche Mizellbildungen auf den oberflächenanästhetischen Effekt auswirken.

Bei dieser Problemstellung soll im wesentlichen versucht werden, zwei Phänomene, die sich bei der pharmakologischen Auswertung von Oberflächenanästhetika beobachten lassen, auf solche Molekül-Assoziationen zurückzuführen.

Das erste Phänomen ist der Abfall der K o n z e n t r a - t i o n s - Wirkungskurven einzelner Homologer, wie er von Rohmann, Eckert und Heil (40) beim Hydrochlorid des Triäthoxybenzoesäure-diaethylaminoäthylesters beobachtet wurde.

Auch bei den von Siems und Soehring (41) untersuchten Alkylpolyäthylenoxydaethern scheinen Molekül-Assoziationen den normalen Verlauf der Konzentrations-Wirkungskurven dieser Verbindungen zu beeinflussen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kam es darauf an, das Phänomen des Wirkungsabfalls der Konzentrations-Wirkungskurve bei oberflächenanästhetischen Standardreihen zu untersuchen.

Eine weitere Problemstellung der vorliegenden Arbeit lag darin, eine Deutung eines bei der pharmakologischen Auswertung von Oberflächenanästhetika häufig zu beobachtenden Phänomens zu geben. Man hat nämlich bei der pharmakologischen Austestung homologer Reihen von Lokalanästhetika allgemein die Erfahrung gemacht, daß die Wirksamkeit der einzelnen Homologen mit steigender Kettenlänge zunächst ansteigt, dann aber, nach Erreichen eines Homologen mit optimalwirksamer Kettenlänge, mit weiterer Kettenverlängerung wieder absinkt ("Cut off-Effekt"). Die höchsten Homologen lokalanästhetischer Reihen sind meist völlig unwirksam. Über die Erscheinung, daß die K e t t e n l ä n g e - Wirkungskurven bei den höheren Homologen oberflächenanästhetischer Reihen abrupt abfällt, ist schon von vielen Seiten berichtet worden.

Wie Eisleb (42) berichtet hat, weisen beispielsweise die höheren Homologen der Pantocain[®]-Reihe von einer bestimmten Kettenlänge ab einen Wirkungsabfall auf, der bei weiterer Kettenverlängerung bis zur Wirkungslosigkeit führt. Miescher (19) zeigte bei den Homologen der Cinchocain-Reihe mit normaler Seitenkette einen raschen Anstieg bis zum Butyl-Derivat und findet schon bereits bei der C₅-Verbindung einen deutlichen Abfall.

Dieselben Phänomene zeigten Vanderhaeghe und Mitarb. (43) an der Intracain[®], Profft (44) an der Falicain[®] und Büchi (45,46) an der 3-Alkoxy-procain-Reihe. Rohmann, Eckert und Heil (40) wiesen an der lokalanästhetischwirksamen Reihe der

Hydrochloride von Trialkoxy-benzoesäure-diaethylaminoethyl-estern die gleichen Erscheinungen nach. Sie stellten auch hier in der Kettenlänge-Wirkungskurve bei der Tripropoxy-Verbindung bei 1%igen wäßrigen Lösungen einen deutlichen Abfall der Wirkung fest.

Aus allen diesen der Literatur entnommenen Beispielen ergibt sich, daß die Kettenlänge-Wirkungskurven homologer Reihen von Oberflächenanästhetika bei einem Homologen bestimmter Kettenlänge (häufig zwischen C_6 und C_8) abrupt absinken.

Über die Gründe des Wirkungsabfalls bei den höheren Homologen wurden bereits die verschiedensten Ansichten dargelegt. So wird beispielsweise häufig angenommen (47), daß die Wasserlöslichkeit der höheren Homologen so gering ist, daß die minimale Wirkungskonzentration nicht mehr erreicht wird. Tatsächlich weisen jedoch die Salze der höheren Homologen, bei denen sich bereits ein Wirkungsabfall beobachten läßt, noch eine erhebliche Wasserlöslichkeit auf, so daß diese Begründung für den Wirkungsabfall kaum zutreffen dürfte.

Eingehende Untersuchungen zur Frage des "Cut off" - Effektes im Falle der homologen Cinchocain-Reihe verdanken wir J. Büchi und X. Perlia (48,49). Diese Autoren untersuchten die Wasserlöslichkeit der homologen Cinchocain-Hydrochloride und der beim Gewebs- p_H von 7,4 freiwerdenden

Basen. Nach Büchi und Perlia" sind die Lösungen des Butyl- bis Hexylhomologen des Cinchocains nach Pufferung auf das physiologische p_H 7,4 übersättigt und scheiden die schwer löslichen Cinchocain-Basen ab. Der Wirkungsabfall bei der Amyloxy- und Hexyloxy-Verbindung läßt sich", nach Ansicht dieser Autoren damit erklären, daß " als Folge dieser ungenügenden Wasserlöslichkeit bei p_H 7,4 die für die festgestellte Maximumwirkung der Butoxy-Verbindung erforderlichen Stoffmengen bei den höheren Homologen weder in Wasser, noch in der die Nerven umgebenden extrazellulären Flüssigkeit in Lösung gehen. Diese Wirkstoffe bleiben deshalb auf ihrem Transportweg zum Wirkort liegen. Die dorthin gelangenden Stoffmengen genügen nicht mehr, die Wirkungsstärke der Butoxy-Verbindung zu erreichen".

Eine andere Begründung für den Wirkungsabfall bei den höheren Homologen oberflächenanästhetisch wirksamer Reihen wurde von Rohmann, Eckert und Heil gegeben. Diese Autoren führen den Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurven auf eine bei den höheren Homologen einsetzende Mizellbildung der Oberflächenanästhetika zurück. Durch eine solche Mizellbildung, so glauben diese Autoren, wird die Diffusion des Oberflächenanästhetikums an die entscheidenden Strukturen der Nervenmembran herabgesetzt. Darüberhinaus sollten auch die Adsorptionseigenschaften der Oberflächenanästhetika an der Nervenmembran durch eine Mizellbildung der höheren Homologen entscheidend verändert werden. Nach den Vorstellungen von Rohmann, Eckert und Heil

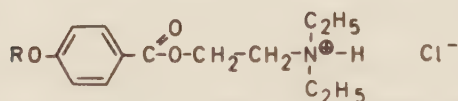
kommt es aus diesen Gründen zu einer starken Konzentrationsverminderung des Wirkstoffs und, verbunden damit, zu einem Wirkungsabfall.

Es ist das Ziel dieser Arbeit diese Vorstellungen am Beispiel der Stadacain[®]- und Cinchocain-Reihe weiter zu erhärten.

II. Untersuchungen an den höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

II,1 Oberflächenanästhetische Eigenschaften.

Auch in der homologen Reihe der p-Alkoxybenzoesäure-diaethylaminoäthanolster-Hydrochloride (im folgenden Stadacain-Reihe genannt)



läßt sich der eben bei anderen oberflächenanästhetisch-wirksamen Reihen beschriebene " Cut off " Effekt beobachten. Vanderhaeghe und Mitarb. (43) verdanken wir einen weitgehenden Aufschluß über die oberflächenanästhetischen Eigenschaften der einzelnen Homologen dieser Reihe. Er benutzte die Régniersche Cornealmethode sowohl bei Kaninchen als auch bei Meerschweinchen und bestimmte auf diese Weise die minimalste Wirkungskonzentration der einzelnen Homologen, sowie die Anästhesiedauer.

Im Rahmen dieser Arbeit interessierte insbesondere die an der Kaninchencornea ermittelte oberflächenanästhetische Wirkungs-

dauer 1%iger Lösungen der einzelnen Homologen der Stadacain-Reihe. In Abb. 1 sind die diesbezüglichen Werte von Vanderhaeghe und Mitarb. graphisch dargestellt und durch eigene Untersuchungen ergänzt. Diese Ergänzung der pharmakologischen Austestung bezieht sich insbesondere auf das Heptyl-Homologe, das von Vanderhaeghe nicht untersucht wurde, aber für die im Rahmen dieser Arbeit behandelte Problemstellung besonders wichtig war.

Die Kettenlänge-Wirkungskurve der Stadacain-Reihe zeigt den für die anderen Oberflächenanästhetika üblichen Verlauf. Die oberflächenanästhetische Wirkung der einzelnen Homologen steigt bis zum Hexyl-Homologen an. Beim Heptyl- und Oktyl-Homologen fällt der oberflächenanästhetische Effekt abrupt ab. Der Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurve dieser homologen Reihe wird verständlich, wenn man die Konzentrations-Wirkungskurven der einzelnen höheren Homologen zugrunde legt. Es wurden deshalb die Dosis-Wirkungsbeziehungen des Heptyl- und Hexyl-Homologen bestimmt und in den Abb. 2 und 3 niedergelegt. *) Die Auswertung erfolgte nach der Régnier-Methode an der Kaninchencornea. Als Ordinate wurde die Zahl der Reizschläge nach 5 Minuten, als Abszisse die Konzentration in % aufgetragen. Wie die Abbildungen zeigen, nehmen die Dosis-Wirkungskurven der beiden untersuchten Homologen einen anormalen Verlauf. Diese sollten nämlich bei Oberflächenanästhetika mit steigender Konzentration des Wirkstoffs annähernd linear ansteigend verlaufen. Tatsächlich treten jedoch im Kurvenverlauf bei

*) An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. W. Laubender herzlichst gedankt, daß die Austestungen im Institut für Experimentelle Medizin vorgenommen werden konnten.
Frau Dr. L. Löbenberg sei für die Hilfe und Beratung bei den pharmakologischen Testen ebenfalls herzlich gedankt.

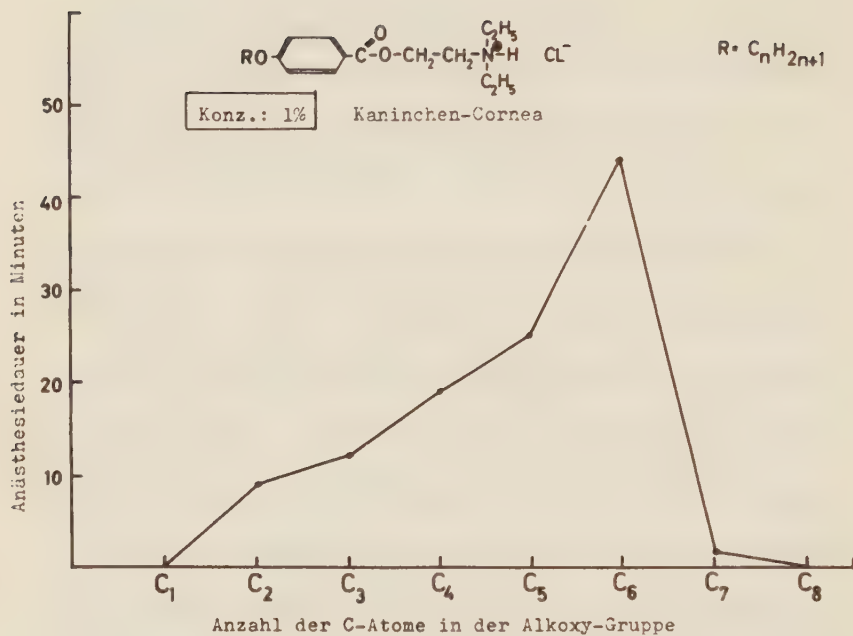


Abb. 1

Kettenlänge-Wirkungskurve der homologen
 p-Alkoxy-benzoesäure-diaethylaminoethanol-
 ester - HCl-Reihe nach Vanderhaeghe u. Mitarb. (43)
 (Im Rahmen dieser Arbeit ergänzt durch das
 Heptyl-Homologe).

bestimmten Konzentrationen deutliche Wirkungsmaxima auf. Im Falle des Heptyl-Homologen (Abb.2) steigt die oberflächenanästhetische Wirkung bis zu einer Konzentration von 0,2-0,3% an, um dann mit höherer Konzentration abrupt abzusinken. Bei 0,6 und 1,0% zeigt dieses Homologe keinerlei Wirksamkeit mehr.

Beim Hexyl-Homologen ist zunächst ein Anstieg der Konzentrations-Wirkungskurve bis etwa 1,0% zu beobachten. In höherer Konzentration tritt auch hier ein abrupter Wirkungsabfall ein.

Aus dem Verlauf der Konzentrations-Wirkungskurven des Heptyl- und Hexyl-Homologen (Abb. 2 und 3) wird der abrupte Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurve der homologen Reihe (Abb.1) verständlich. Diese wurde nämlich in einer Konzentration von 1,0% ausgetestet. Aus dem Verlauf der Konzentrations-Wirkungskurve des Heptyl-Homologen geht jedoch hervor, daß bei einer Konzentration von 1,0% keine Wirksamkeit mehr zu beobachten ist. Die Kettenlänge-Wirkungskurve muß daher mit dem Heptyl-Homologen abrupt abfallen.

Nach Rohmann, Eckert und Heil sollte der Grund für den beschriebenen Verlauf der Konzentrations-Wirkungskurven der höheren Homologen beziehungsweise der Kettenlänge-Wirkungskurve der Reihe in dem Auftreten von Mizellen bei bestimmten Lösungskonzentrationen liegen. Mizellen zeigen nämlich auf Grund ihrer Teilchengröße ein erschwertes Diffusionsvermögen. Außerdem sollte, wegen der hohen positiven Ladung der Mizelle,

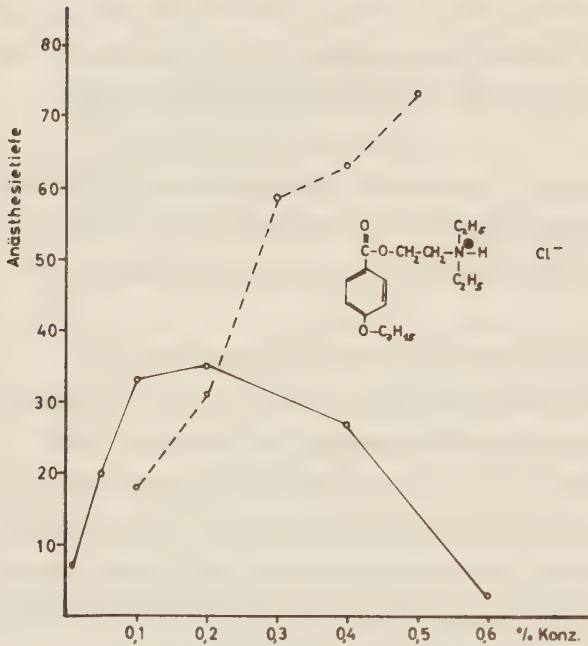


Abb. 2

Konzentrations-Wirkungskurve des Heptyl-Homologen
Abszisse: Konzentration in Prozent.

Ordinate: Anästhesietiefe, ausgedrückt durch die
nach 5 Min. erreichte Zahl der Reizschläge, die
zur Auslösung des Cornealreflexes notwendig war.

————— = Heptyl-Homologes
----- = Cocain - Standard

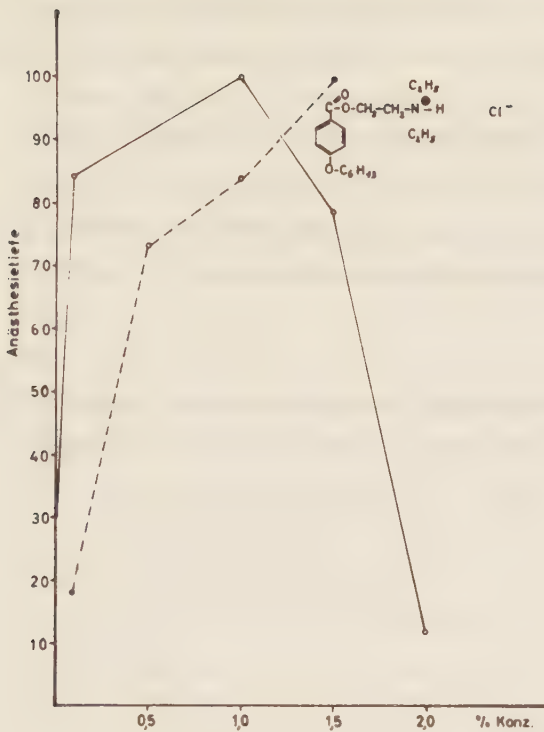


Abb. 3

Konzentrations-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen
 Abszisse: Konzentration in Prozent
 Ordinate: Anästhesietiefe, ausgedrückt durch die
 nach 5 Min. erreichte Zahl der Reizschläge, die
 zur Auslösung des Cornealreflexes notwendig war.

———— = Hexyl-Homologes

----- = Cocain-Standard

die Adsorption des Wirkstoffs an der ebenfalls positiv geladenen Nervenmembran elektrostatisch erschwert sein. Da aber die erste Phase der lokalanästhetischen Wirkung in einer Diffusion der Wirkstoffmoleküle durch das Gewebe und dann in einer Adsorption an die Nervenmembran besteht, sollten, nach Meinung dieser Autoren, solche Molekülassoziationen in einer Wirkungsminderung des lokalanästhetischen Effekts zum Ausdruck kommen.

Zur Prüfung dieser Frage ist eine Klärung des Lösungszustands der höheren Homologen der Stadacain-Reihe erforderlich (II,2).

II,2. Zur Frage des Lösungszustands der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

II,2,1. Der Lösungszustand der Kolloidelektrolyte allgemein.

Die in der organischen und physikalischen Chemie wichtige Gruppe der Kolloidelektrolyte, zu deren wichtigsten Vertretern die Seifen und Netzmittel zu zählen sind, zeichnen sich durch besondere Lösungseigenschaften aus. Diese organischen Verbindungen mit Elektrolytcharakter liegen in wässriger Lösung nur unterhalb einer bestimmten Konzentration, der sogenannten kritischen Konzentration der Mizellbildung (c_k), im wesentlichen als Einzelionen vor. Oberhalb der kritischen Konzentration lagern sich zahlreiche Einzelionen zu einer Mizelle zusammen. Dabei kann der Assoziationsgrad der zu einer Mizelle vereinigten Ionen etwa 10-100 betragen. Da die in wässriger Lösung gebildeten Mizellen kolloidale Dimensionen erreichen können, werden diese Verbindungen auch als Kolloidelektrolyte, als Mizellkolloide oder Assoziationskolloide bezeichnet. Die Lage und Breite der kritischen Konzentration, sowie der Assoziationsgrad innerhalb einer homologen Reihe ist in erster Linie abhängig von der Kettenlänge. Im allgemeinen ist bei Paraffinkettensalzen der Logarithmus der kritischen Mizellbildungskonzentration eine lineare Funktion der Zahl der CH_2 -Gruppen (50,51) und zwar in dem Sinne, daß mit wachsender Kettenlänge die kritische Konzentration absinkt. Die Lage der kritischen Konzentration wird durch die Anwesenheit von

Fremdelektrolyten stets erniedrigt. Da mit dem Eintritt der Mizellbildung abrupte Änderungen des Lösungszustandes eintreten, läßt sich die Lage der kritischen Konzentration eines Kolloidelektrolyten mit Hilfe zahlreicher physikalisch-chemischer Methoden bestimmen. Hier sind insbesondere zu nennen: Oberflächenspannung, Viskosität, Brechungsindex, Lichtstreuung, Äquivalentleitfähigkeit, Diffusionsmessungen, Dampfdruckmessungen u.a.

Es ist charakteristisch für den konstitutionellen Aufbau dieser Stoffe, daß sie aus getrennt angeordneten hydrophilen Gruppen (meist ionogen) und hydrophoben Bereichen bestehen. " Die ionogene Gruppe verleiht diesen Verbindungen hydrophile Eigenschaften und bedingt dadurch ihre Wasserlöslichkeit. Dagegen besitzt der bei Seifen aus einer Kohlenwasserstoffkette aufgebaute hydrophobe Bereich des Ions keine Affinität zum Wasser und ist daher bestrebt, dem Wasser eine möglichst geringe Grenzfläche entgegenzusetzen. Dies führt dazu, daß sich die hydrophoben Teile mehrerer Moleküle zusammenlagern. Die Aggregation mehrerer Moleküle zu Mizellen wird ferner durch die von den Kohlenwasserstoffketten ausgehenden van-der-Waals-schen Kräfte verstärkt"(52). Die typische Struktur der Kolloidelektrolyte aus einem hydrophilen und hydrophoben Molekülbereich bedingt auch die hohe Oberflächenaktivität, die bei den Lösungen dieser Stoffe zu beobachten ist.

II,2,2. Zur Frage des Lösungszustands der Oberflächenanästhetika.

Auch bei den Oberflächenanästhetika lassen sich hydrophile und hydrophobe Molekülbereiche erkennen, die zu der Vermutung führen, daß auch diese wichtige Substanzgruppe zu den Kolloidelektrolyten zu zählen ist.

Außer der schon erwähnten Arbeit von C. Rohmann, Eckert und Heil (40) finden sich in der Literatur bisher keine Angaben über den mizellaren Lösungszustand von Oberflächenanästhetika. Da vermutet wurde, daß die bei der pharmakologischen Auswertung beobachteten Wirkungsminderungen im Bereich der kritischen Konzentration einsetzten, wurden zunächst von den höheren Homologen der Stadacain-Reihe die kritischen Konzentrationen bestimmt.

II,2,3. Zur Methodik der Bestimmung der kritischen Konzentrationen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

In dieser Arbeit wurden die folgenden physikalisch-chemischen Methoden zur Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration herangezogen:

1.) Die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung mit Hilfe des Tensiometers nach Lecomte du Noüy und unter Verwendung des Stalagmometers nach Traube.

Beim Tensiometer nach Lecomte du Nouÿ, das in der von Seelich (53) verbesserten Form eingesetzt wurde, kommt eine Abreißmethode zur Anwendung, bei der die Oberflächenspannung durch äquilibrierende Kräfte kompensiert wird. Man mißt dabei mit Hilfe einer entsprechend konstruierten Torsionswaage die Kraft, die für das Durchziehen des Ringes durch die Oberfläche aufgewendet werden muß.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen stalagmometrischen Messungen wurde, wie im experimentellen Teil näher beschrieben wird, ein weitgehend automatisiertes Stalagmometer^{*)} entwickelt. Mit der auf Seite 96 näher dargelegten Meßanordnung wird nicht nur eine bequemere Erfassung der Tropfenzahl ermöglicht, sondern auch die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse verbessert.

Die nach dem tensiometrischen und nach dem stalagmometrischen Verfahren ermittelten Oberflächenspannungswerte führten zu übereinstimmenden Ergebnissen für die kritische Mizellbildungskonzentration.

2.) Als zweite Methode zur Bestimmung der kritischen Konzentration diente die Konzentrationsabhängigkeit des Dampfdrucks wässriger Lösungen. Die Messungen wurden mit dem Dampfdruck -

*) Herr Dr. C. Führer stellte in dankenswerter Weise seine meßtechnischen Kenntnisse, insbesondere auf elektro-nischem Gebiet, zur Verfügung.

Osmometer(VPO) der Firma Mechrolab, USA , ausgeführt, das nach dem Prinzip der isothermen Destillation arbeitet. Bei diesem thermoelektrischen Osmometer wird ein Tropfen der Salzlösung und ein Tropfen des reinen Lösungsmittels in eine temperaturkonstante Zelle ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,001^{\circ}\text{C}$), die mit Lösungsmitteldampf gesättigt ist, eingebracht. Da der Dampfdruck der Salzlösung niedriger ist als der Dampfdruck des reinen Lösungsmittels, kondensiert der Lösungsmitteldampf in der Salzlösung und bewirkt dort eine Temperaturerhöhung. Diese Temperaturdifferenz ($\sim \Delta T$), die sich bei der isothermen Destillation zwischen einer Meßlösung und ihrem Lösungsmittel ergibt, wird von dem Gerät mit Hilfe zweier NTC-Widerstände, sogenannter Thermistoren, gemessen.

Die ersten Konstruktionen von "thermoelektrischen Osmometern" wurden von Hill und Baldes entwickelt (54,55,56,57). Mit dem Gerät nach Baldes, bei dem die Dampfdruckmessungen mit Thermoelementen und Galvanometern durchgeführt wurden, hatte eine dänische Forschergruppe (58) Bestimmungen der Konzentrationsabhängigkeit der Dampfdruckerniedrigung bei Arzneimitteln, im Hinblick auf Isotonieverhältnisse pharmazeutischer Zubereitungen, vorgenommen. Es war das Ziel dieser Autoren die Isotonisierung insbesondere von Augentropfen zu erreichen.

Huff, Brady und McBain hatten später (1951) eine Weiterentwicklung des Baldes Geräts zur Bestimmung von Molekulargewichten mit Thermistoren und Wheatstone-Brücke durchge-

führt (59). Es wurde von Pasternak und Mitarb. (60) so weit durchkonstruiert, daß es einen echten Fortschritt auf dem Gebiet der Dampfdruckmessung darstellt und im wesentlichen die Schwächen der anderen thermoelektrischen Osmometer ausschaltet.

3.) Als weitere Methode zur Bestimmung der kritischen Konzentration wurde die *K o n z e n t r a t i o n s a b h ä n g i g k e i t d e r Ä q u i v a l e n t l e i t f ä h i g k e i t* herangezogen. Als Leitfähigkeitsmeßgerät diente eine Walzenmeßbrücke (WBR) mit logarithmischem Anzeigeverstärker (TAV) der Firma Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim, mit einer Genauigkeit von 0,02-0,05%. Als Meßzelle fand das Gerät Typ LDT der gleichen Firma Verwendung. Bei dieser Methode wird der Widerstand der in der Meßzelle befindlichen Lösung nach dem Prinzip einer Wheatstoneschen Brückenschaltung gemessen.

Neben den bisher erwähnten Methoden zur Bestimmung der kritischen Konzentration wurde im Rahmen dieser Arbeit noch ein weiteres Verfahren entwickelt, das von der Solubilisationsfähigkeit der Mizellen gegenüber wasserunlöslichen Substanzen Gebrauch macht. Solche Solubilisationsmethoden haben schon vielfach zur Bestimmung der kritischen Konzentration von Assoziationskolloiden Anwendung gefunden, wobei häufig wasserunlösliche Farbstoffe solubilisiert wurden (61). Da diese Untersuchungen zur Ermittlung der kritischen Konzentration mit Hilfe einer "Entsolubilisations-Titration" noch nicht völlig abgeschlossen sind, wurden die bisherigen

Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit noch nicht berücksichtigt.

II, 2, 4. Die kritischen Mizellbildungskonzentrationen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

Kurve I der Abb. 4-7 stellt die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung dar, gemessen bei 20°C mit dem Tensiometer. In Kurve II ist die Konzentrationsabhängigkeit von ΔT dargestellt. ΔT ist eine *M a ß z a h l* für die Temperaturdifferenz, die sich infolge der isothermen Destillation zwischen der Salzlösung am Meß- und dem reinen Lösungsmittel am Bezugsthermistor ausbildet. ΔT ist proportional dem Dampfdruck der Meßlösung.

Zur Erhaltung der mit dem Tensiometer ermittelten Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung, wurden die entsprechenden, mit dem verbesserten Stalagmometer erhaltenen Werte in den Abb. 8-11 niedergelegt.

In Abb. 12 ist die Konzentrationsabhängigkeit der Äquivalentleitfähigkeit des Hexyl-Homologen dargestellt.

Die erhaltenen Kurven machen deutlich, daß die höheren Homologen der Stadacain-Reihe zu den Kolloidelektrolyten zu zählen sind. Sowohl die Kurven der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung als auch die der Konzentrationsabhängigkeit der ΔT -($\sim$ Dampfdruck)-Werte lassen in ihrem Verlauf die für die kritische Konzentration der Mizellbildung

4-Butoxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCL
(Stadacain®).

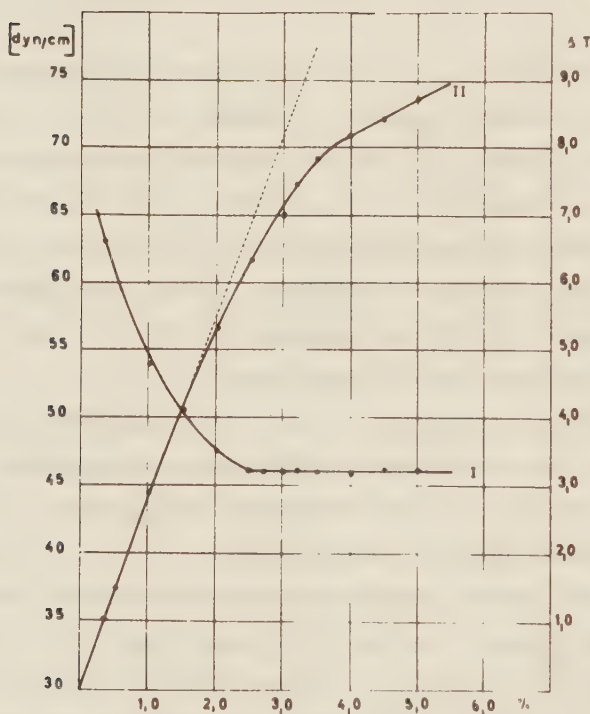
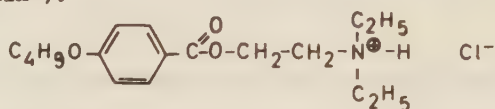


Abb. 4

Kurve I (linke Ordinate:) Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C).

Kurve II (rechte Ordinate:) Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (~Dampfdruck) (37°C)

Erläuterung im Text.

4-Amyloxybenzoesäure-diaethylaminoethylester-HCl.

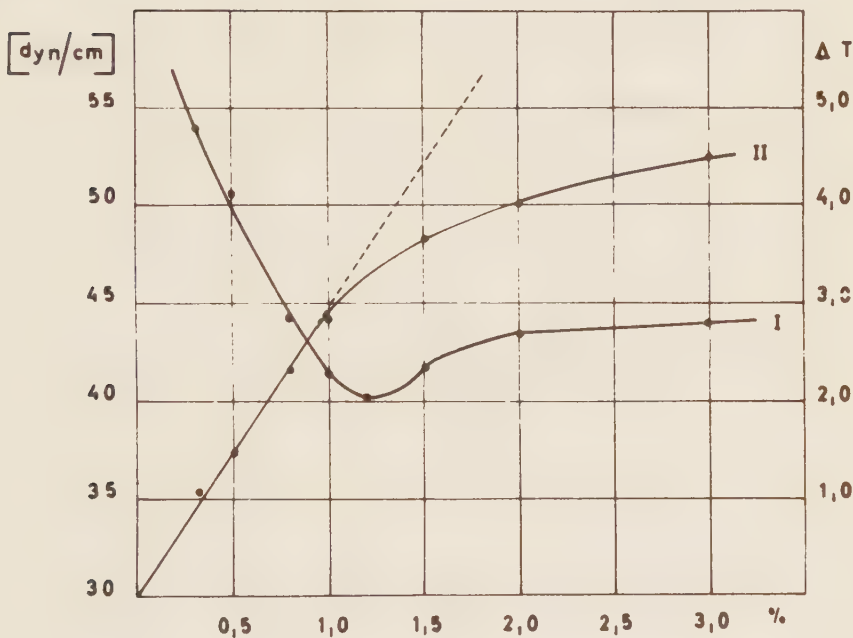
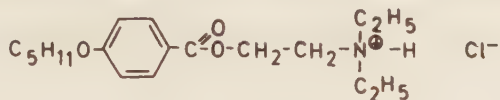


Abb. 5

Kurve I (linke Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C).

Kurve II (rechte Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (Dampfdruck) (37°C).

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester -HCl.

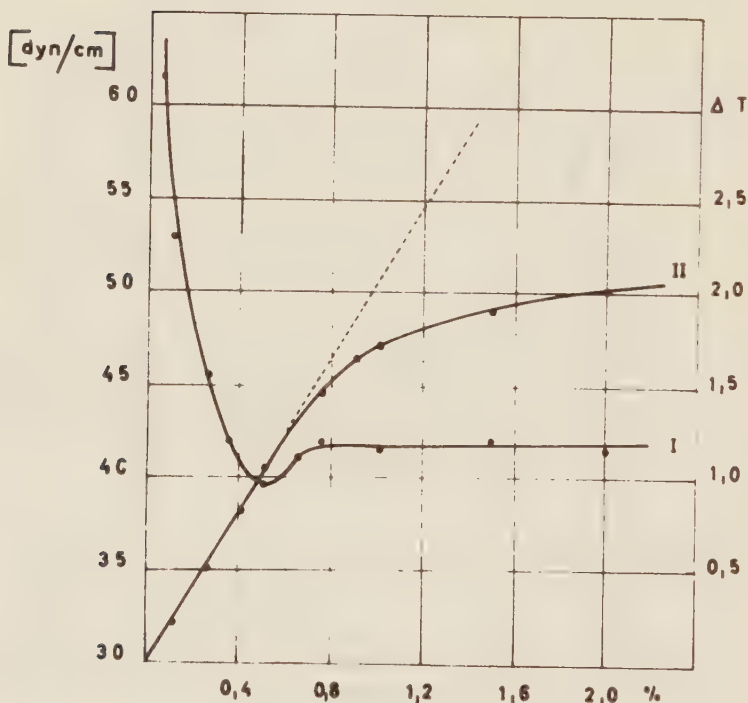
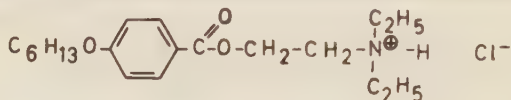


Abb. 6

Kurve I (linke Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C).
 Kurve II (rechte Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (Dampfdruck) (37°C).

4-Heptyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester -HCl

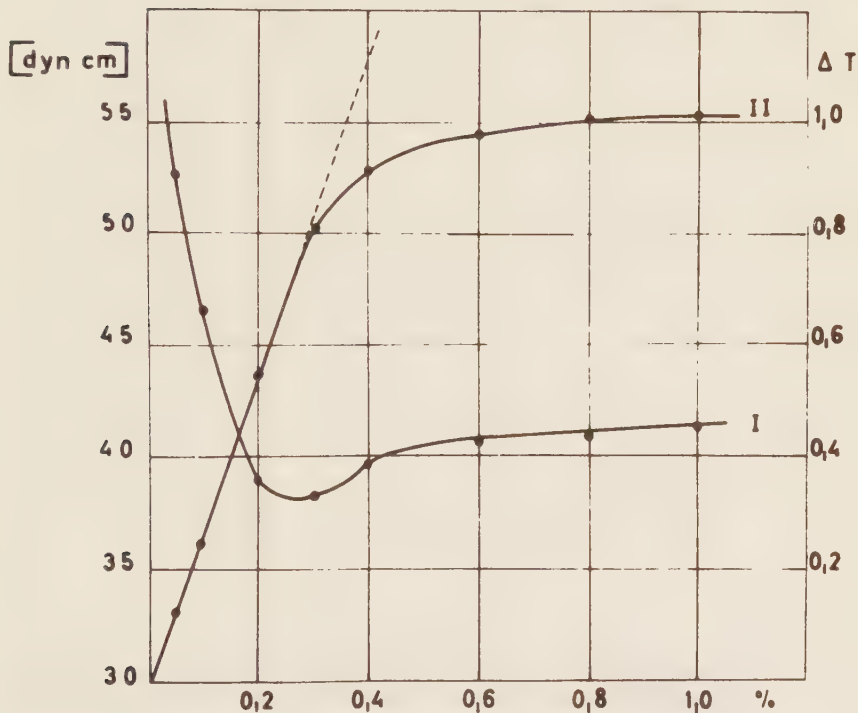
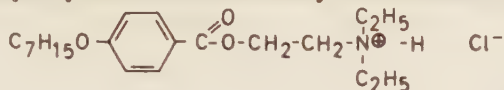


Abb. 7

Kurve I (linke Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C).

Kurve II (rechte Ordinate :) Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (Dampfdruck) (37°C).

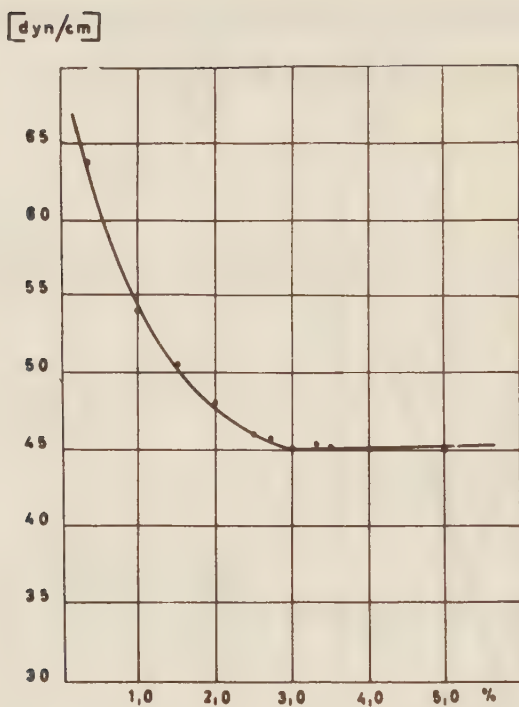


Abb. 8

4-Butoxybenzoesäure-diaethylaminoethylester - HCl
(Stadacain[®])

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Stalagmometer, 20°C).

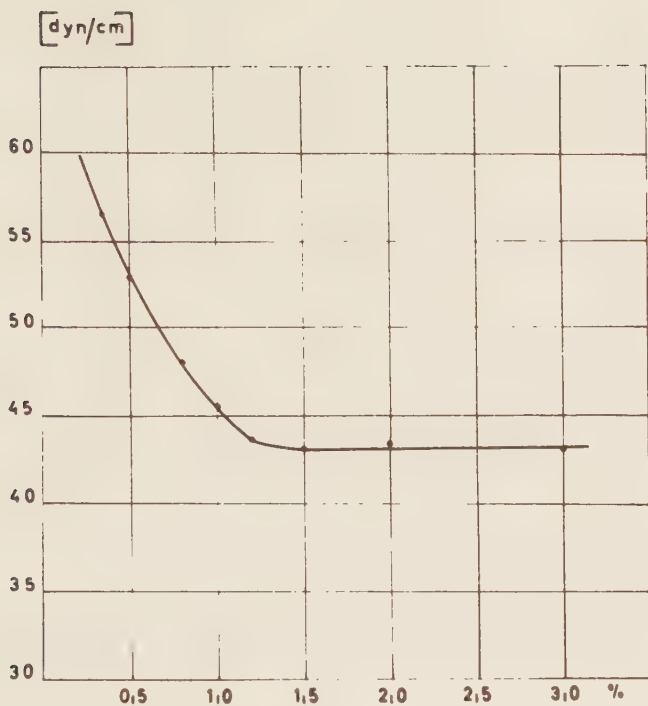


Abb. 9

4-Amyloxybenzoesäure-diaethylaminoethylester-HCl
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Stalagmometer, 20°C).

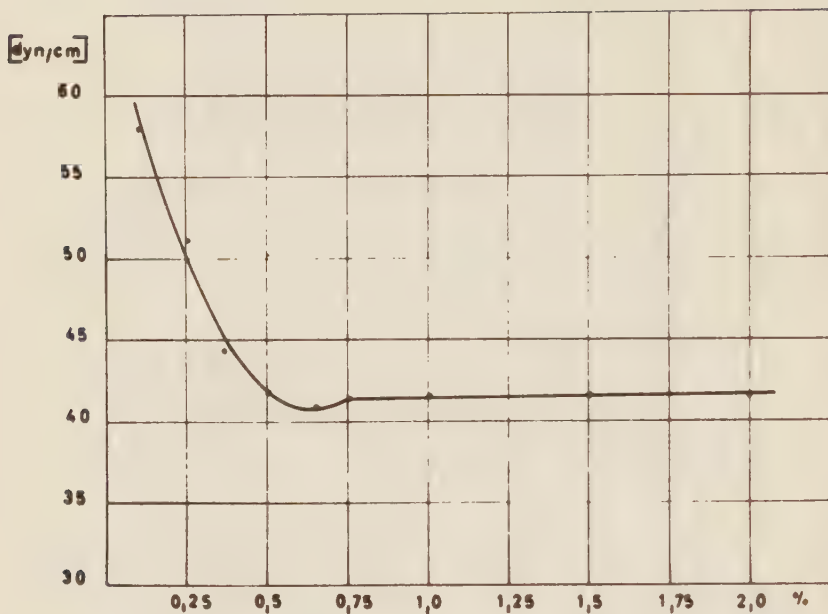


Abb. 10

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethylester - HCl.
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Stalagmometer, 20°C).

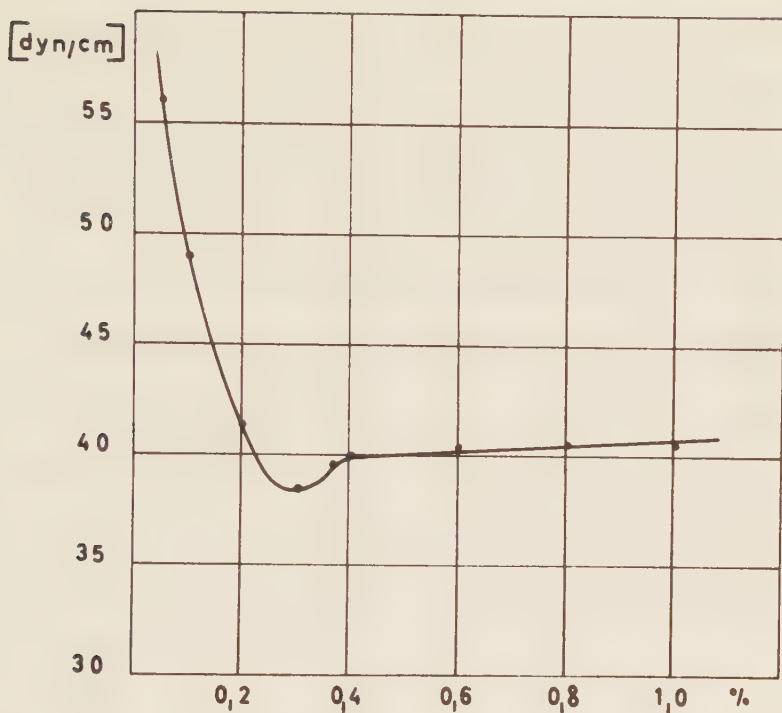


Abb. 11

4-Heptyloxybenzoesäure-diaethylaminoethylester-HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung

(Stalagmometer, 20°C).

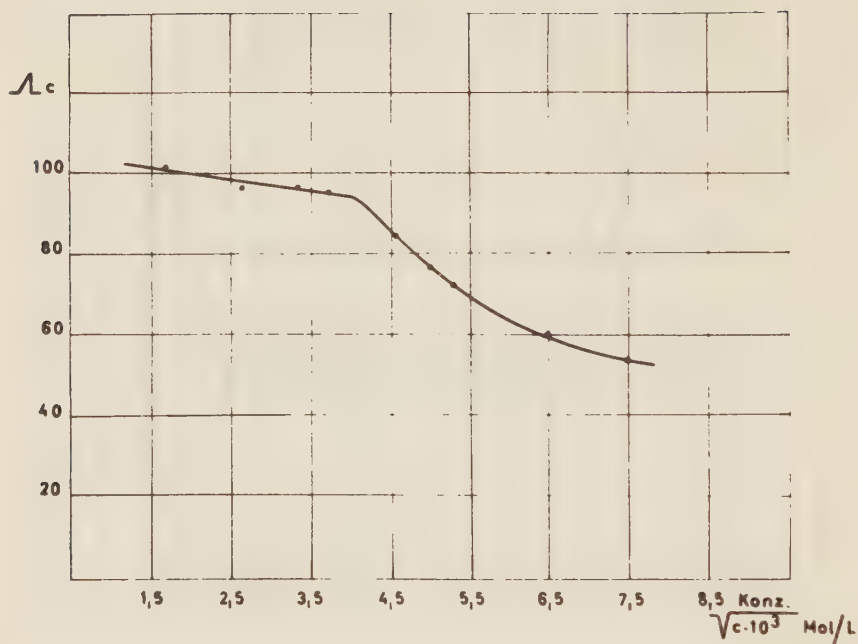


Abb. 12

Äquivalentleitfähigkeit (Λ_c) des Hexyl-Homologen in Abhängigkeit von der Quadratwurzel der Konzentration.

charakteristischen Knickpunkte erkennen. Die mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Werte führen zum gleichen Ergebnis. Ebenso steht die kritische Konzentration aus der Kurve der Konzentrationsabhängigkeit der Äquivalentleitfähigkeit im Einklang mit den nach den anderen Methoden erhaltenen Resultaten.

In Tabelle I sind die kritischen Konzentrationen der einzelnen Homologen zusammengefaßt. Im Sinne der Definition der kritischen Konzentration (S. 77) sind die angegebenen Werte als Konzentrationsbereiche aufzufassen, innerhalb deren die Zusammenlagerung zu Mizellen erfolgt. Die Breite der Konzentrationsbereiche ist weitgehend eine Funktion der Kettenlänge. Bei hinreichend langer Kette schrumpft dieser Konzentrationsbereich praktisch zu einem Punkt zusammen (kritische Konzentration der Mizellbildung (62)).

Tab. 1

Kritische Konzentrationen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

R	‰ Tensiometer (20°)	‰ Dampfdruck- Osmometer (37°)
C ₄ H ₉ -	2,5	2,0-2,5
C ₅ H ₁₁ -	1,2	1,1
C ₆ H ₁₃ -	0,6	0,5
C ₇ H ₁₅ -	0,3	0,3

Trägt man die Logarithmen der kritischen Konzentrationen der homologen Reihe gegen die Kettenlänge auf, so resultiert eine Gerade (Abb.13). Eine derartige lineare Abhängigkeit der kritischen Mizellbildungskonzentration von der Kettenlänge steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen, die bei anderen homologen Reihen von Paraffinkettensalzen erhalten wurden (50,63).

II,2,5. Zur Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung, des Dampfdrucks und der Äquivalentleitfähigkeit.

Oberflächenspannung.

Der Kurvenverlauf der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung weist im Falle der untersuchten Homologen die für Kolloidelektrolyte allgemein auftretende typische Kurvenform auf. Unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration sinkt die Oberflächenspannung mit steigender Konzentration stark ab. Von einer bestimmten Konzentration an (kritische Konzentration der Mizellbildung) bleibt die Oberflächenspannung bei weiterer Konzentrationserhöhung annähernd konstant. Die kritische Konzentration kann also am deutlichen Knickpunkt der Oberflächenspannungskurven ermittelt werden.

Bei Kolloidelektrolyten im allgemeinen, wie auch bei der hier besonders untersuchten Stadacain-Reihe, zeigen die Kur-

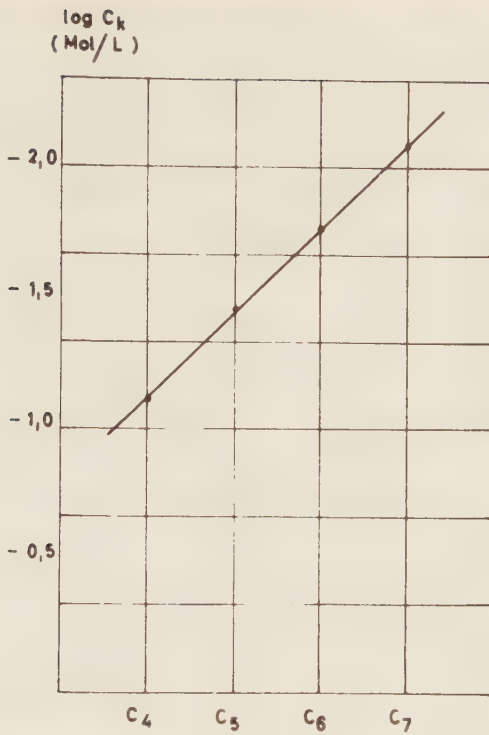


Abb. 13

Abhängigkeit von $\log c_k$ (mol/l) von der Kettenlänge bei den höheren Homologen der Stadacain - Reihe.

ven im Knickpunkt bei den kritischen Konzentrationen einen etwas unterschiedlichen Verlauf. Während beispielsweise im Falle des p-Butoxybenzoesäure-diaethylaminoäthanol-ester-HCl (Stadacain) die Kurve im Bereich der kritischen Konzentration direkt horizontal abknickt, ist bei dem entsprechenden Hexyl- und Heptylhomologen vor dem Einknicken in die Horizontale ein sehr kleines Minimum festzustellen. Diese geringe Minimumbildung im Bereich der kritischen Konzentration wurde in der Literatur schon vielfach beschrieben (64,65) und in diesen Fällen auf geringfügige Verunreinigungen der Substanz zurückgeführt (66,67,68,69). Da die hier untersuchten Stoffe jedoch durch vielfache Umkristallisation einen hohen Reinheitsgrad aufwiesen, ist zu vermuten, daß in den vorliegenden Fällen die geringe Minimumbildung bei der kritischen Konzentration auf die Hydrolyse der Hydrochloride zurückzuführen ist. Durch die Hydrolyse der Salze wird in der wäßrigen Lösung eine dem Hydrolysegleichgewicht entsprechende geringe Menge freie Base gebildet, die sich auf die Oberflächenspannung im Bereich der kritischen Konzentration wie eine geringfügige Verunreinigung auswirkt. Interessanterweise verschwindet das kleine Minimum im Falle des Hexyl-Homologen auf Zusatz von NaCl (Abb.6 und 15). Über eine ähnliche Erscheinung berichtet Harrold am Beispiel des Natrium-Dodecylsulfat (70).

$\Delta T(\sim \text{Dampfdruck})$

Auch die Konzentrationsabhängigkeit der $\Delta T(\text{-Dampfdruck})$ -Kurven lassen die kritischen Mizellbildungskonzentrationen

der untersuchten Verbindungen gut in Erscheinung treten. Bei nicht assoziierenden Verbindungen zeigen die ΔT -Werte eine lineare Abhängigkeit von der Konzentration. Im Gegensatz dazu treten bei den hier untersuchten Oberflächenanästhetika bei bestimmten Lösungskonzentrationen deutliche Knickpunkte auf. Obwohl die ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-Messungen bei 37°C vorgenommen wurden (im Gegensatz zu 20°C der Oberflächenspannungskurven), stehen die Werte der kritischen Mizellbildungskonzentrationen, die mit dieser Methode erhalten wurden, in guter Übereinstimmung mit den tensiometrischen und stalagmometrischen Resultaten. Charakteristisch für den Kurvenverlauf ist, wie Abb.14 zeigt, daß die Knicke der ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-Kurven umso schärfer werden, je länger die Kettenlänge der untersuchten Verbindungen ist. Hierin dürfte die bei Kolloidelektrolyten allgemeine Erfahrung zum Ausdruck kommen, daß der Assoziationsgrad der Mizellen mit wachsender Kettenlänge ansteigt (62).

Äquivalentleitfähigkeit

Unterhalb der kritischen Konzentration nimmt die Äquivalentleitfähigkeit linear mit $\sqrt{C}$ ab. Bei der kritischen Konzentration weist die Äquivalentleitfähigkeit einen Knickpunkt auf, der durch die geringe Beweglichkeit der Mizellen gegenüber den Einzelionen bedingt ist. Diese geringe Beweglichkeit der Mizellen führt zu einem starken Abfall der Äquivalentleitfähigkeit.

So wurde beispielsweise mit Hilfe der Äquivalentleitfähigkeit die kritische Mizellbildungskonzentration des Hexyl-Homologen bei 0,6% gefunden (Abb.12). Es ist dies ein Wert, wie er auch durch die anderen Methoden erhalten wurde.

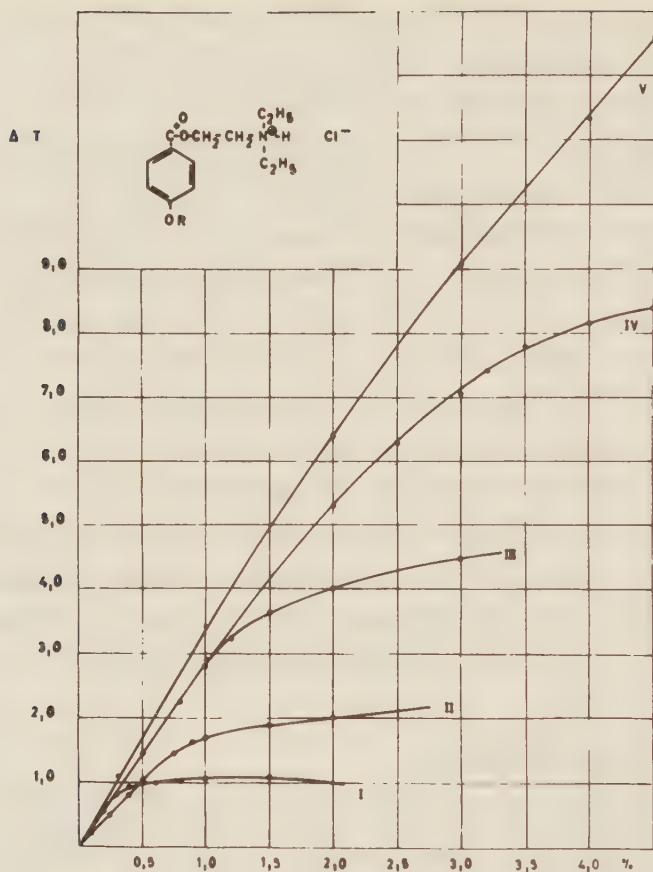


Abb. 14

ΔT (~Dampfdruck)-Kurven der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

Kurve I : R = $C_7H_{15}-$

Kurve II : R = $C_6H_{13}-$

Kurve III : R = $C_5H_{11}-$

Kurve IV : R = C_4H_9-

Kurve V : R = C_3H_7-

II,3. Mizellbildung und oberflächenanästhetische Wirkung bei den höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

II,3,1. Vergleich der kritischen Konzentrationen mit den Konzentrations-Wirkungskurven des Heptyl- und Hexyl-Homologen, sowie der Kettenlänge-Wirkungskurve der homologen Reihe.

Es wird zunächst die kritische Konzentration des Heptyl-Homologen, die bei 0,3% liegt, mit seiner Konzentrations-Wirkungskurve in Beziehung gesetzt. Dabei zeigt sich, daß etwa vom Bereich der kritischen Konzentration ab, die oberflächenanästhetische Wirkung des Heptyl-Homologen abrupt absinkt. Bei der Konzentration von 1,0% ist das Heptyl-Homologe vollständig wirkungslos.

Die Kettenlänge-Wirkungskurve der homologen Reihe (Abb.1), die in 1,0%iger Lösung ausgetestet wurde, fällt beim Heptyl-Homologen abrupt ab. Es ist daher der Schluß berechtigt, daß die Wirkungslosigkeit des Heptyl-Homologen in 1,0%iger Lösung dadurch bedingt ist, daß die Verbindung bei dieser Konzentration in Form von Mizellen vorliegt.

Die Vorstellung von Rohmann, Eckert und Heil nach der der Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurven homologer Reihen auf

den mizellaren Lösungszustand der höheren Homologen zurückzuführen ist, kann also am Beispiel der hier untersuchten Stadacain-Reihe bestätigt werden.

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der kritischen Mizellbildungskonzentration und der Wirkungsstärke läßt sich auch beim Hexyl-Homologen beobachten. Die kritische Konzentration dieser Verbindung liegt bei 0,6%. Die Dosis-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen erreicht in elektrolytfreier wäßriger Lösung kurz hinter der kritischen Konzentration ihr Maximum und sinkt dann bei weiterer Konzentrationserhöhung dieses Homologen rasch ab. Auch für diesen, in elektrolytfreiem Medium kurz hinter 1,0% einsetzenden Wirkungsabfall des Hexyl-Homologen, muß die bei dieser Konzentration vorliegende Molekül-Assoziation der Verbindung verantwortlich gemacht werden.

II,3,2. Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungsabnahme infolge Assoziatbildung bei Oberflächenanästhetika.

Es ist nicht anzunehmen, daß der Effekt der Wirkungsabnahme auf die Assoziation als solche zurückgeht, sondern auf Phänomene, die mit der Assoziation der Oberflächenanästhetika verbunden sind. Grundsätzlich kann der Effekt der Wirkungsabnahme infolge Assoziatbildung bei Oberflächenanästhetika im wesentlichen durch zwei Mechanismen zustandekommen: Einmal dürfte die *D i f f u s i o n s g e s c h w i n d i g - k e i t* der Mizelle gegenüber den Einzelionen stark herab-

gesetzt sein. Je größer ein Teilchen, umso langsamer diffundiert es, umso kleiner ist auch seine in einer bestimmten Zeit stattfindende mittlere Verschiebung. Durch eine solche Diffusionshemmung kann der Wirkstoff am Nerven nicht die zur Wirkung erforderliche Konzentration erreichen.

Zum anderen aber kann der Wirkungsabfall auch durch die hohe positive Ladung der Ionenmizelle bedingt sein. In elektrolytfreiem Medium verhält sich das Ionen-Assoziat wie ein einziges positivgeladenes polyvalentes Ion von hoher Ladungsdichte, wobei die positive Ladung der Mizelle gleich der Summe der Ladungen der Einzelionen ist. Diese hohe positive Ladung der Ionen-Mizelle, die sich durch die Assoziation der Einzelionen auf einen relativ kleinen Raum konzentriert, wäre in der Lage, die Adsorption des Wirkstoffs an einer positiv geladenen Membran zu beeinträchtigen. Die Nervenmembran, an die sich die Lokalanästhetika primär zur Wirkungsauslösung adsorbieren müssen, trägt jedoch an ihrer Außenseite eine stark positive Ladung. Da die Mizelle im vorliegenden Falle ebenfalls stark positiv geladen ist, wäre es denkbar, daß die Adsorption der Mizelle an der Nervenmembran aus elektrostatischen Gründen erschwert ist. Der Wirkungsabfall im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration wäre in diesem Falle auf eine durch die hohe positive Ladung der Mizelle hervorgerufene Adsorptionshemmung zurückzuführen.

Es ist anzunehmen, daß an dem Effekt der Wirkungsminderung der Oberflächenanästhetika durch Mizellbildung sowohl die Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit als auch die

Hemmung der Adsorption an der Nervenmembran beteiligt ist. Dabei ist zu erwarten, daß der Anteil der beiden Mechanismen am Wirkungsverlust bei den verschiedenen homologen Reihen von Oberflächenanästhetika unterschiedlich sein wird. Auch innerhalb ein und derselben homologen Reihe wird sich der Anteil der beiden diskutierten Mechanismen am Wirkungsverlust von Homologem zu Homologem ändern.

Im folgenden wurde am Beispiel des Hexyl-Homologen der Versuch gemacht, den Anteil des Wirkungsverlustes, der aus der hohen positiven Ladung der Mizelle resultiert, orientierend zu erfassen. Es wurden mit dem Hexyl-Homologen bei einer Konzentration von 0,5%, 1,0% und 2,0% Zeit-Wirkungskurven erstellt. Die Wirkungsdauer dieser Lösungen wurde verglichen mit der Wirkungsdauer gleichkonzentrierter Lösungen, in denen jedoch in allen Fällen noch 0,9% NaCl gelöst vorlag.

Würde die Wirkungsverminderung bei der kritischen Mizellbildungskonzentration nur auf einer Diffusionshemmung der Mizelle gegenüber den Einzelionen beruhen, so müßte auf Zusatz von NaCl der Effekt der Wirkungsabnahme sich noch verstärken. Diese Überlegung geht von der allgemeinen Erfahrung aus, daß der Assoziationsgrad der Mizellen auf Zusatz von NaCl nicht kleiner wird. Wie nämlich aus zahlreichen Arbeiten über den Lösungszustand von Kolloidelektrolyten hervorgeht, ist auf Zusatz von NaCl keine Verminderung der Teilchengröße zu erwarten, eher das Gegenteil (71,72). Auf Zusatz von NaCl sollten dagegen die Diffusionspotentiale, die bei elektrolytfreien Lösungen von Mizellkolloiden zu einer Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit der Mizellen führen, unterdrückt werden (73, 74,75).

Will man daher aus all diesen Gründen den Effekt der Wirkungsminderung nur auf eine Diffusionshemmung der Mizelle zurückführen, so müßten die auf Zusatz von NaCl verminderten Diffusionspotentiale eine weitere Wirkungsabnahme zur Folge haben.

Gerade das Gegenteil, nämlich eine Wirkungsverstärkung wäre zu erwarten, wenn man den Mechanismus der Wirkungsminderung im Falle des Hexyl-Homologen in erster Linie mit der hohen Ladungsdichte der Mizelle begründet, die zu einer Adsorptionshemmung des Assoziats an der Nervenmembran führt. Es gibt in der Literatur zahlreiche Hinweise, in denen über Maxima der Adsorptionsisotherme von Kolloidelektrolyten im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration berichtet wird (68,76-85).

Auch über den Einfluß von zugesetzten Fremdelektrolyten auf die Lage des Adsorptionsmaximums liegen bereits Berichte vor. So untersuchten Harrold und Pethica (86) die Adsorptionsisothermen von Dodecylsulfat-Natrium an Proteinen. Diese Isothermen zeigten bei Abwesenheit von Salzen ein Maximum *g e r a d e* oberhalb der kritischen Konzentration, bei Salzzugabe jedoch ein Maximum *w e i t* oberhalb der kritischen Konzentration der Mizellbildung. Man kann also hier deutlich eine stärkere Adsorption durch die Salzzugabe wahrnehmen, wie sie bereits bei Moilliet (87) beschrieben ist. Solche durch Fremdelektrolyte bedingten Adsorptionsänderungen sollten an einer positiv geladenen Grenzfläche, wie sie die Nervenmembran darstellt, besonders stark in Erscheinung treten.

Wenn die Wirkungsverminderung in elektrolytfreiem Lösungsmittel auf einer durch die hohe positive *L a d u n g* der Mizelle bedingten Adsorptionshemmung an der ebenfalls positiv geladenen Nervenmembran beruht, dann sollte durch NaCl-Zusatz eine weitgehende Wirkungsverstärkung zu beobachten sein. Diese Überlegung geht davon aus, daß durch die Erhöhung der Gegenionenkonzentration die effektive Ladung der Mizelle stark vermindert wird (Gegenioneneffekt)(74,88,89). Dadurch sollte die Adsorption an der Nervenmembran, der nun die elektrostatische Abstoßung nur in vermindertem Maße entgegensteht, stark erhöht werden.

Zur Prüfung dieser Frage wurde die Lösung des Hexyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung an der Kaninchencornea ausgetestet und die kritische Mizellbildungskonzentration dieses Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung durch Oberflächenspannungsmessungen (Tensiometer) ermittelt (Abb.15). Erwartungsgemäß liegt die kritische Mizellbildungskonzentration des Hexyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung wesentlich tiefer als in elektrolytfreiem Medium, nämlich bei etwa 0,1%. Bemerkenswerterweise zeigt die Konzentrations-Oberflächenspannungskurve, die mit dem Tensiometer erhalten wurde, im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration kein Minimum im Gegensatz zur gleichen Kurve ohne NaCl. Auf dieses Phänomen wurde bereits vorher verwiesen.

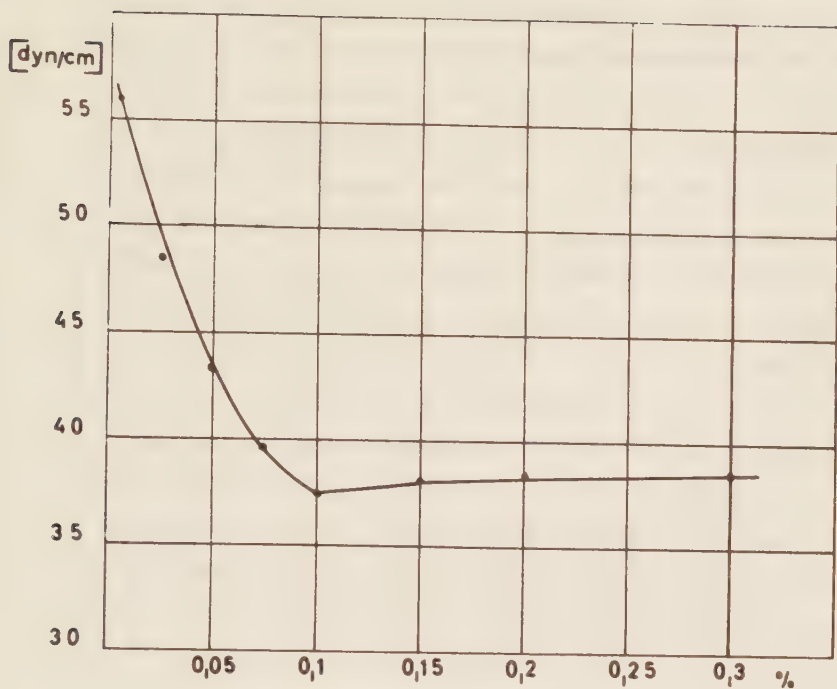


Abb. 15

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C) des Hexyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung.

Aus den Zeit-Wirkungskurven (Abb.16,17,18) ist zu ersehen, daß die Wirkungsdauer gegenüber der nicht NaCl-haltigen Lösung stark angewachsen ist. Eine 0,5%ige Lösung des Hexyl-Homologen zeigt mit und ohne Zusatz von 0,9% NaCl etwa die gleiche Wirkungsdauer. Testet man dagegen eine 1,0%ige Lösung des Hexyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung, so läßt sich gegenüber der NaCl-freien gleichkonzentrierten Lösung eine starke Wirkungsintensivierung beobachten. Während beispielsweise im Falle der NaCl-freien Lösung bereits nach 10 Minuten die volle Anästhesie abgeklungen ist und nach 22 Minuten bereits nach 40 Reizschlägen ein Cornealreflex erfolgt, zeigt die gleichkonzentrierte NaCl-haltige Lösung eine wesentlich erhöhte Wirkungsdauer. Die Vollanästhesie (nach 100 Reizschlägen noch kein Cornealreflex) hält in diesem Falle 40 Minuten an und erst nach 70 Minuten ist die Teilanästhesie so weit zurückgegangen, daß es nach 40 Reizschlägen zu einem Cornealreflex kommt. Besonders kraß treten die Wirkungsunterschiede in Erscheinung, wenn man 2,0%ige Lösungen vergleicht. Wie aus der Konzentrations-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen hervorgeht (Abb.3), zeigt dieses Homologe bei einer Konzentration von 2,0% in NaCl-freier Lösung keine Wirkung mehr. Demgegenüber zeigt die gleiche Verbindung bei gleicher Konzentration jedoch in 0,9%iger NaCl-Lösung eine starke und anhaltende Wirkung. Dieser Einfluß des oberflächenanästhetisch völlig indifferenten NaCl auf den oberflächenanästhetischen Effekt ist bisher noch nicht beschrieben worden. Er ist auch nur bei

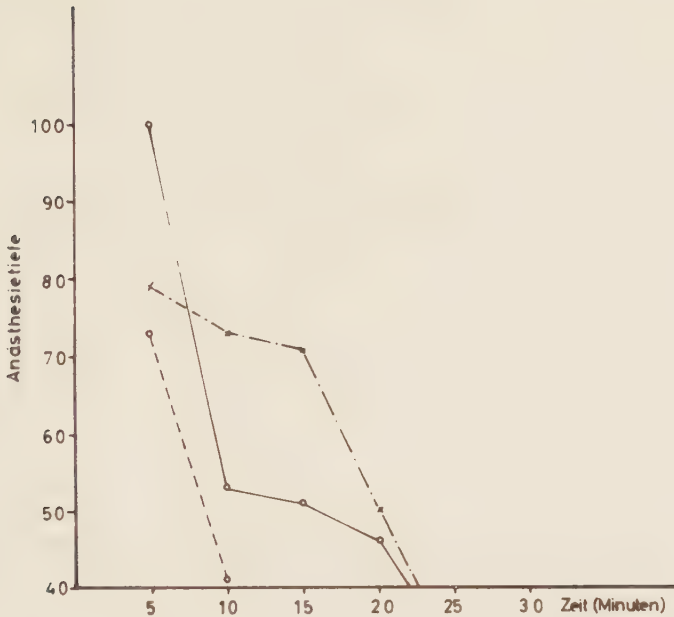


Abb. 16

Zeit-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen (0,5%) in 0,9%iger NaCl-Lösung und in Aqua bidest.

Abszisse: Zeit

Ordinate: Anästhesietiefe, ausgedrückt durch die Zahl der Reizschläge, die zur Auslösung des Cornealreflexes notwendig war.

————— = Hexyl-Homologes in 0,9%iger NaCl-Lösung

-.-.-.-.- = Hexyl-Homologes in Aqua bidest.

----- = Cocain-Standard.

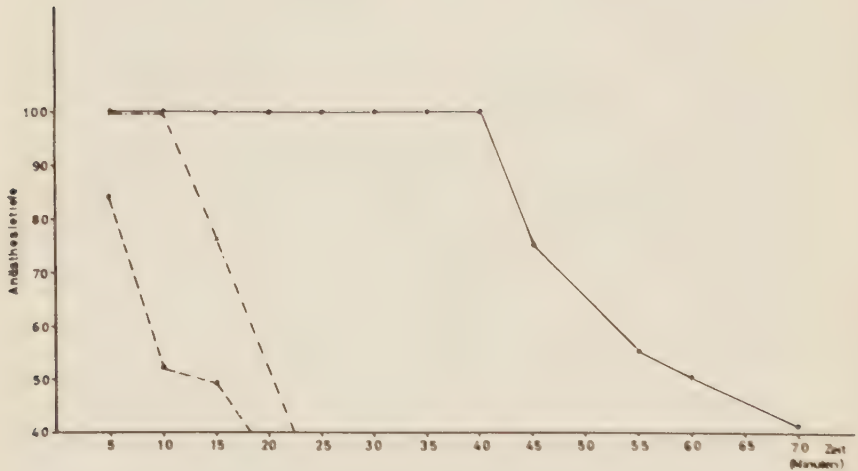


Abb. 17

Zeit-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen (1,0%) in 0,9%iger NaCl-Lösung und in Aqua bidest.

Abszisse: Zeit

Ordinate: Anästhesietiefe, ausgedrückt durch die Zahl der Reizschläge, die zur Auslösung des Cornealreflexes notwendig war.

———— = Hexyl-Homologes in 0,9%iger NaCl-Lösung

-.-.-.-.- = Hexyl-Homologes in Aqua bidest.

----- = Cocain-Standard.

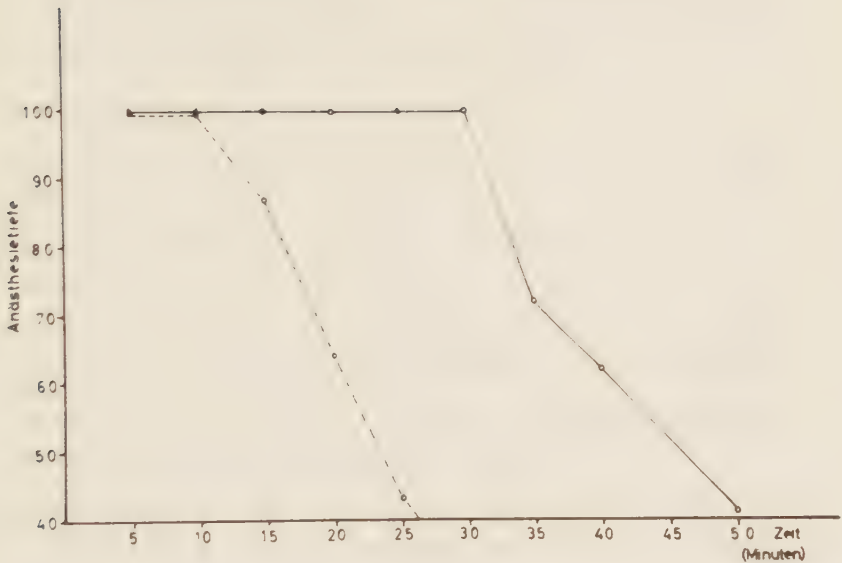


Abb. 18

Zeit-Wirkungskurve des Hexyl-Homologen (2.0%) in
0,9%iger NaCl-Lösung

Abszisse: Zeit

Ordinate: Anästhesietiefe, ausgedrückt durch die
Zahl der Reizschläge, die zur Auslösung des Corneal-
reflexes notwendig war.

_____ = Hexyl-Homologes in 0,9%iger NaCl-Lösung

----- = Cocain-Standard.

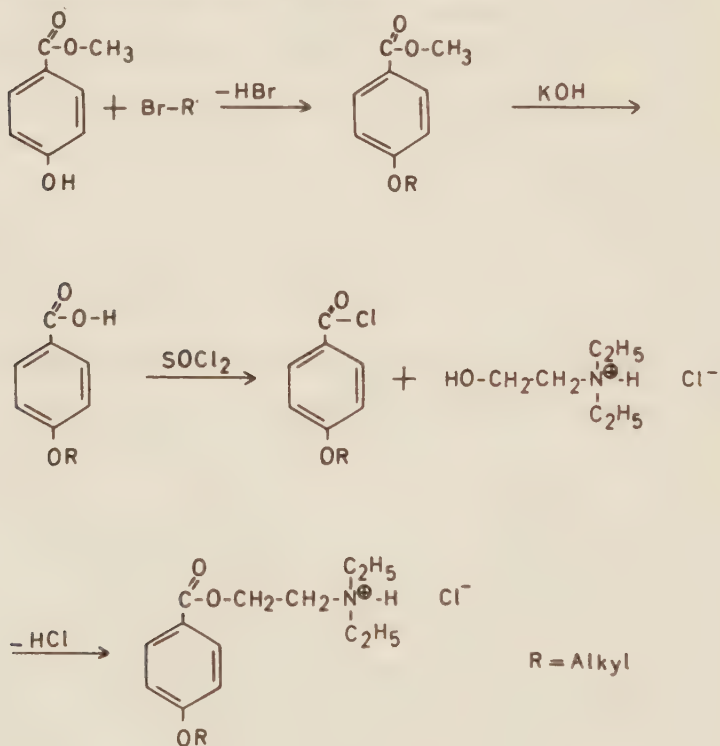
oberflächenanästhetischwirksamen Kolloidelektrolyten zu erwarten.

Der wirkungsverstärkende Effekt des Elektrolyten kann der Verminderung der effektiven positiven Ladung der Mizelle durch die hohe Gegenionenkonzentration zugeschrieben werden. Dadurch dürfte die adsorptive Bindung des Lokalanästhetikums an der positiv geladenen Nervenmembran elektrostatisch erleichtert werden. Diese Befunde weisen darauf hin, daß der Abfall der Wirkung im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration, zumindest im Falle des Hexyl-Homologen, hauptsächlich bedingt ist durch die infolge der Mizellbildung entstandenen hohen Ladungsdichten der Teilchen, die zu einer gehemmten Adsorption der Mizelle an der Nervenmembran führt. Dieser Effekt der Wirkungsminde- rung kann jedoch, wie der beschriebene Versuch zeigt, durch eine Erhöhung der Gegenionen- konzentration zum Verschwinden gebracht werden. Der Wirkungsvergleich zwischen NaCl-freier und NaCl-haltiger Lösung macht deutlich, daß im Falle des Hexyl-Homologen die Wirkungsverminderung kaum auf eine Diffusionshemmung der Mizelle zurückzuführen ist. Die Verbindung ist in NaCl-haltiger Lösung noch in einer Konzentration von 2,0% stark wirksam, obwohl ihre kritische Konzentration in 0,9%iger NaCl-Lösung bei etwa 0,1% liegt. Es muß jedoch betont werden, daß im Falle des Hexyl-Homologen der Assoziationsgrad wegen der kurzen Alkyl-Kette noch relativ niedrig sein dürfte. Erfahrungsgemäß steigt mit wachsender Kettenlänge auch der Assoziationsgrad der Mizellen stark an, so daß bei den

Homologen mit noch längerer Alkyl-Kette der Anteil der Diffusionshemmung an der Wirkungsabnahme stärker zum Ausdruck kommen dürfte. Eine eingehende Bearbeitung der beschriebenen Phänomene ist eingeleitet.

II,4. Synthesen der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

Die höheren Homologen der hier untersuchten Stadacain-Reihe mußten neu synthetisiert werden. Die Synthesen der Verbindungen verliefen über folgende Stufen:



Die dargestellten 4-Alkoxyssäuren wurden nach Pierce u.a.(90) hergestellt durch Alkylierung von p-Hydroxybenzoesäuremethylester mit Alkyl-Bromiden (Claisen-Verätherung). Die

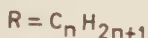
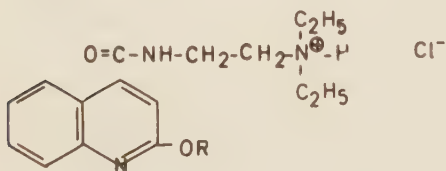
entstandenen p-Alkoxybenzoesäure-methylester wurden alkalisch verseift. Aus den gebildeten Säuren wurden durch Umsetzung mit Thionylchlorid die Säurechloride hergestellt, die schließlich mit Diaethylaminoäthanolhydrochlorid umgesetzt wurden.

Eine Zusammenstellung der synthetisierten Verbindungen, Schmelzpunkte und Analysenresultate finden sich im experimentellen Teil.

III. Untersuchungen an den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

III,1 Oberflächenanästhetische Eigenschaften.

Auch in der homologen Reihe der 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylaethylendiamid -Hydrochloride (im folgenden Cinchocain-Reihe genannt)



läßt sich der bei anderen oberflächenanästhetisch wirksamen Reihen beschriebene "Cut off" Effekt beobachten. Miescher (19), Laubender (91-98), der Firma Ciba A.G., Basel, (99), sowie anderen Autoren (100-102) verdanken wir einen weitgehenden Aufschluß über die oberflächenanästhetischen Eigenschaften der einzelnen Homologen dieser Reihe.

Im Rahmen dieser Arbeit interessierte insbesondere die an der Kaninchencornea ermittelte oberflächenanästhetische Wirkungsdauer 0,1%iger Lösungen der einzelnen Homologen der Cinchocain-Reihe. In Abb. 19 sind die diesbezüglichen Werte von Miescher und eines Forschungsberichtes der Firma Ciba A.G., Basel, graphisch dargestellt.

Die Kettenlänge-Wirkungskurve der Cinchocain-Reihe zeigt ebenfalls wiederum den für die homologe Reihe von Oberflächenanästhetika typischen Verlauf. Die oberflächenanästhetische Wirkung der einzelnen Homologen steigt mit wachsender Kettenlänge bis zum Butyl-Homologen an. Beim Amyl- und Hexyl-Homologen fällt der oberflächenanästhetische Effekt abrupt ab (Abb. 19).

III, 2. Zur Frage des Lösungszustands der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Eine eingehende Bearbeitung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe wurde bereits von Büchi und Perlia (103) durchgeführt. Diese Autoren haben beispielsweise die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe untersucht (104). Die Konzentrationsreihe wurde jedoch bei einer Konzentration abgebrochen, die weit unterhalb der kritischen Konzentrationen lag, so daß Büchi und Perlia zu dem Schluß kommen mußten, daß die höheren

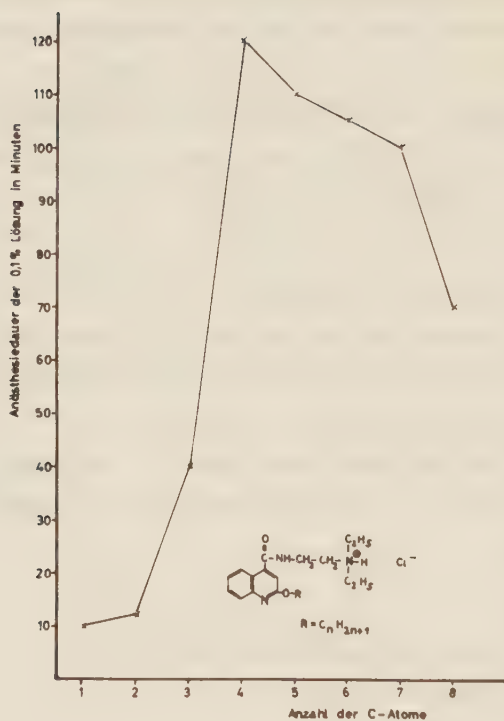


Abb. 19

Oberflächenanästhetische Wirkung der Cinchocain-Homologen nach Miescher (19) und einem Forschungsbericht der Firma Ciba A.G., Basel, (zitiert bei Büchi, J. (99)).

Homologen der Cinchocaine in wäßriger Lösung nicht in mizellarer Form vorliegen (105). Den gleichen Schluß ziehen diese Autoren auch aus kryoskopischen Messungen, wobei sie jedoch benzolische Lösungen der Cinchocain-Basen für ihre Untersuchungen heranziehen. Auch aus dieser für die Frage der Mizellbildung in wäßriger Lösung ungeeigneten Versuchsanordnung, glauben Büchi und Perlia schließen zu können, daß die höheren Homologen in wäßriger Lösung bei der Konzentration der pharmakologischen Auswertung (0,1%) nicht in assoziierter Form vorliegen. Für den mit dem Amyl-Homologen einsetzenden Wirkungsabfall, nehmen die Autoren an, daß die beim p_H des Gewebes zum Teil freiwerdenden Basen wegen ihrer Unlöslichkeit ausfallen und der Wirkstoff dadurch den Nerven nur in relativ geringerer Konzentration erreicht. Eine konstitutionelle Betrachtung des Percains[®] mit einem ausgeprägten hydrophilen und einem ausgeprägten hydrophoben Molekülteil läßt jedoch die Vermutung aufkommen, daß auch die höheren Homologen der Cinchocain-Reihe in wäßriger Lösung als Kolloidelektrolyte vorliegen.

III,3. Die kritischen Mizellbildungskonzentrationen der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Der Verlauf der Kettenlänge-Wirkungskurve der Cinchocain-Reihe (Abb.19) läßt vermuten, daß der mit dem Amyl-Homologen zu beobachtende Wirkungsabfall ebenfalls auf Molekül-Assoziation zurückzuführen ist.

Zur Klärung dieser Frage wurde, wie im folgenden beschrieben wird, versucht, die höheren Homologen der Cinchocain-Reihe als Kolloidelektrolyte zu kennzeichnen und die kritischen Konzentrationen der einzelnen Homologen zu bestimmen. Als Erfassungsmethoden dienten, in Analogie zur Stadacain-Reihe, wiederum die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung und der ΔT -($\sim$ Dampfdruck) Werte. Die bei den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe erhaltenen Ergebnisse in fremdelektrolytfreier Lösung sind in den Abb. 20, 21 und 22 dargestellt, ebenso die mit dem Stalagmometer nachgeprüften Ergebnisse des Percains (Abb. 23). Die erhaltenen Kurven machen deutlich, daß die höheren Homologen der Cinchocain-Reihe ebenfalls zu den Kolloidelektrolyten zu zählen sind.

Sowohl die Kurven der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung als auch die der Konzentrationsabhängigkeit der ΔT -($\sim$ Dampfdruck)-Werte lassen in ihrem Verlauf die für die kritische Konzentration der Mizellbildung charakteristischen Knickpunkte erkennen. Die mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Werte führen zum gleichen Ergebnis.

Wie die Abb. 24 zeigt, werden auch im Falle der Cinchocain-Homologen die Knicke der ΔT -($\sim$ Dampfdruck)-Kurven umso schärfer, je länger die Kettenlänge der untersuchten Verbindung ist. Somit kommt auch hier die bei Kolloidelektrolyten allgemeine Erfahrung zum Ausdruck, daß der Assoziationsgrad der Mizellen mit wachsender Kettenlänge ansteigt.

2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylaethylendiamid-
hydrochlorid (Percain[®] = Cinchocain)

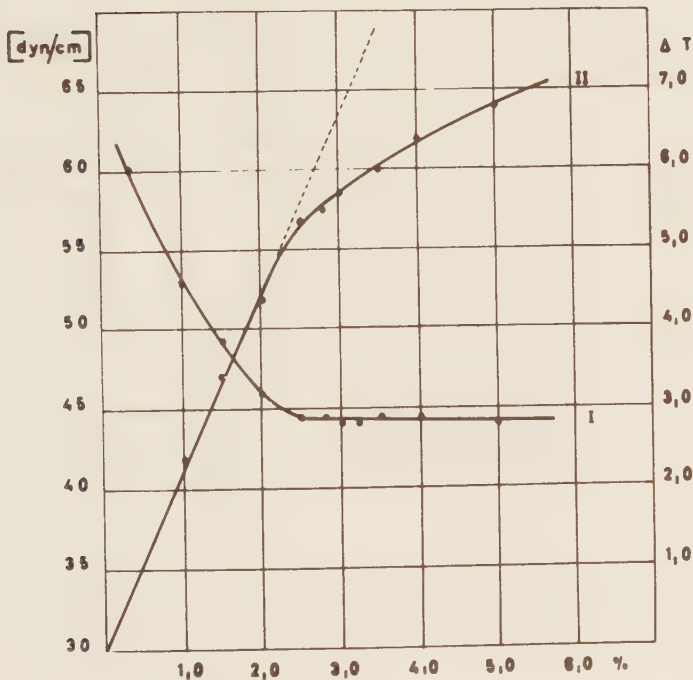
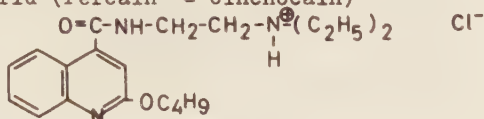


Abb. 20

Kurve I (linke Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit von
 ΔT (~Dampfdruck) (37°C).

Erläuterung im Text.

2-Amyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylendiamid-
hydrochlorid.

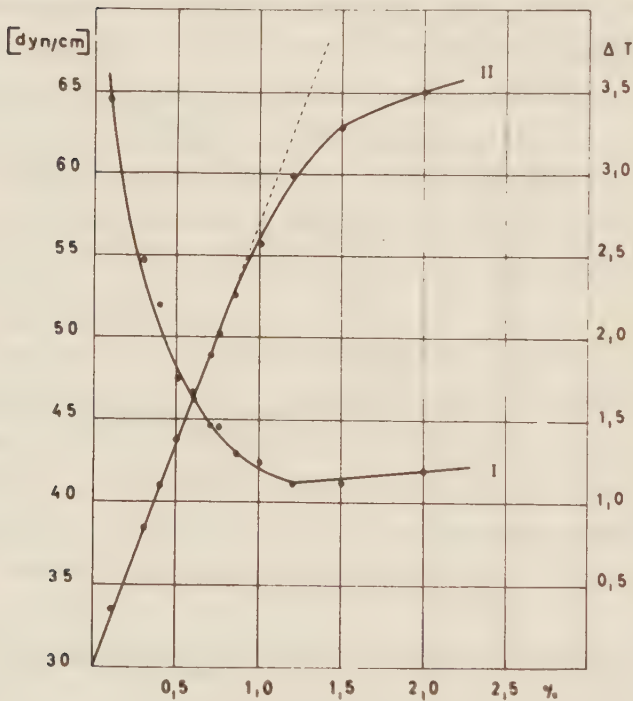
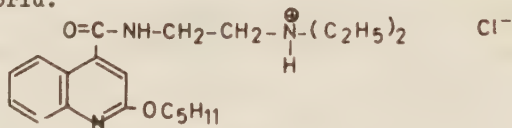


Abb. 21

Kurve I (linke Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung (Tensiometer,
20° C)

Kurve II (rechte Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit von
 ΔT (~Dampfdruck) (37° C)

2-Hexyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylaethylendiamid-hydrochlorid

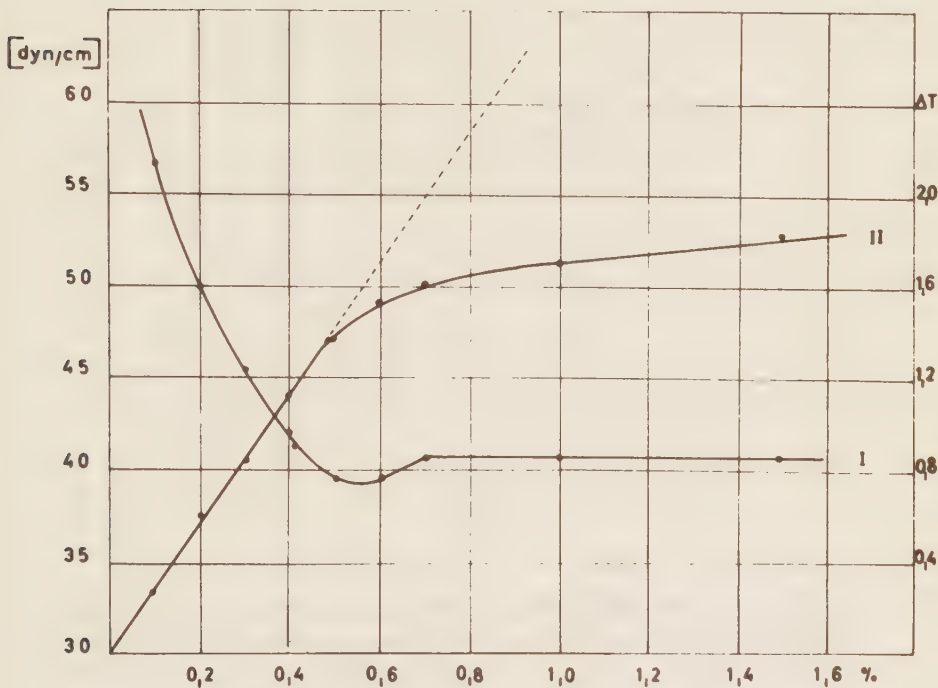
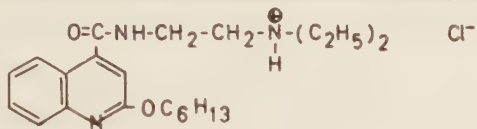


Abb. 22

Kurve I (linke Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C.)

Kurve II (rechte Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit von ΔT ($\sim$ Dampfdruck) (37°C.).

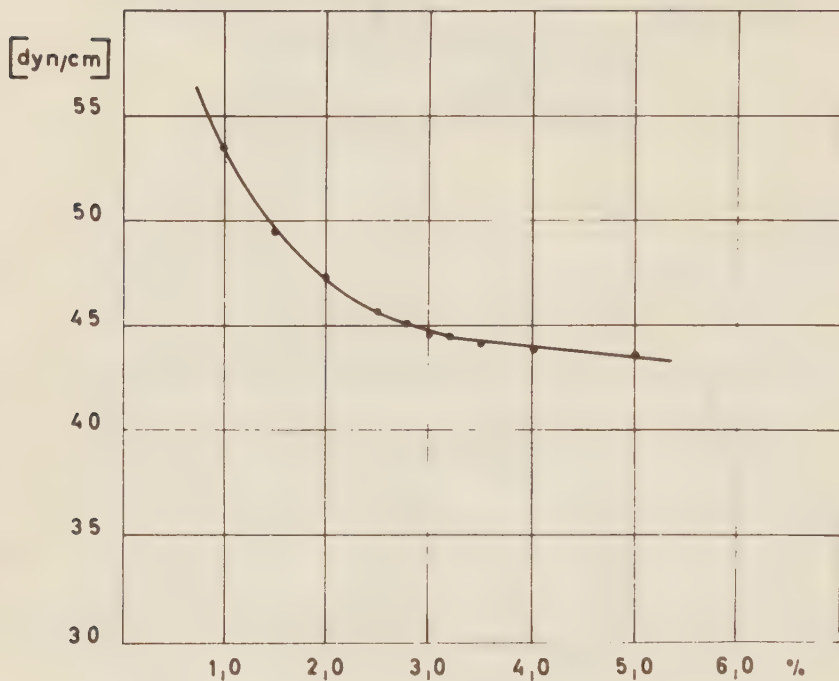


Abb. 23

2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylaethylen-
diamid-hydrochlorid (Percaïn[®] Cinchocain).
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Stalagmometer, 20°C).

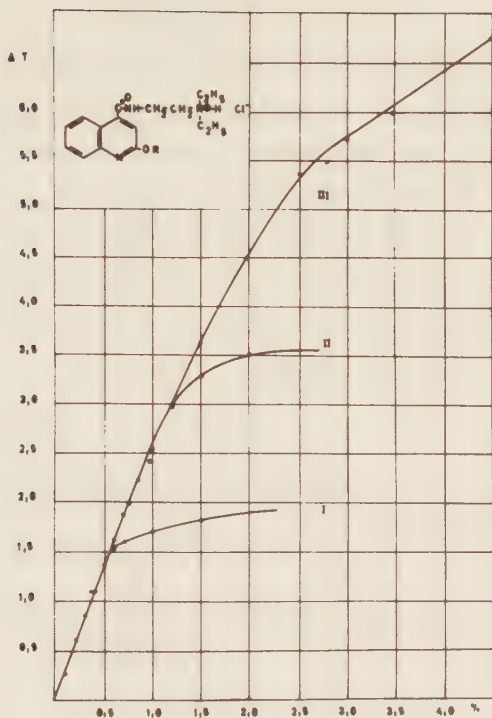


Abb. 24

ΔT (~ Dampfdruck)-Kurven der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Kurve I : $R = C_6 H_{13} -$

Kurve II : $R = C_5 H_{11} -$

Kurve III : $R = C_4 H_9 -$

In Tabelle 2 sind die kritischen Konzentrationen der einzelnen Homologen zusammengefaßt. Im Sinne der Definition der kritischen Konzentration (S.77) sind die angegebenen Werte als Konzentrationsbereiche aufzufassen, innerhalb deren die Zusammenlagerung zu Mizellen erfolgt. Die Breite der Konzentrationsbereiche ist weitgehend eine Funktion der Kettenlänge. Bei hinreichend langer Kette schrumpft dieser Konzentrationsbereich praktisch zu einem Punkt zusammen (kritische Konzentration der Mizellbildung (62)).

Tab. 2

Kritische Konzentrationen der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

R	%	%
	Tensiometer (20°)	Dampfdruck-(37°) Osmometer
C ₄ H ₉ -	2,5	2,5
C ₅ H ₁₁ -	1,2	1,2
C ₆ H ₁₃ -	0,6	0,5

Auch im Falle der Cinchocain-Reihe zeigt sich eine lineare Abhängigkeit der Logarithmen der kritischen Mizellbildungskonzentrationen von der Kettenlänge (Abb. 25).

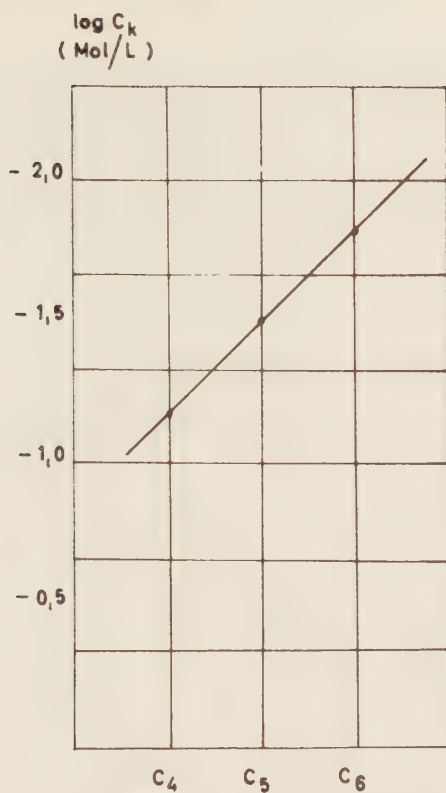


Abb. 25

Abhängigkeit von $\log c_k$ (Mol/L) von der Kettenlänge bei den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Die Vermutung, daß die Molekül-Assoziation auch in der Cincocain-Reihe den Wirkungsabfall bedingt, schien sich somit zunächst nicht zu bestätigen. Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, liegen die kritischen Mizellbildungskonzentrationen dieser Verbindungen in elektrolytfreiem Medium wesentlich höher, als die Konzentration von 0,1% bei der die Cinchocain-Reihe ausgewertet wurde.

Klarheit in dieser Frage erbrachte eine Mitteilung der Firma Ciba A.G., Basel, wonach die oberflächenanästhetische Auswertung der einzelnen Homologen in einer 0,9%igen NaCl-Lösung durchgeführt worden war. Es war daher erforderlich, die kritischen Mizellbildungskonzentrationen ebenfalls in 0,9%iger NaCl-Lösung zu bestimmen. Die Abb. 26-28 zeigen den Verlauf der Konzentrations-Oberflächenspannungskurven und teilweise der ΔT (~Dampfdruck)-Kurven der einzelnen Cinchocain-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung.

Im Falle des Hexyl-Homologen in NaCl-haltiger Lösung konnte die ΔT (~Dampfdruck) Kurve mit dem Dampfdruck-Osmometer nicht ermittelt werden, da wegen der erforderlichen niedrigeren Lösungskonzentrationen die Empfindlichkeit des Geräts bei diesem Homologen nicht ausreichte.

In Tabelle 3 sind die erhaltenen Werte der kritischen Konzentrationen in 0,9%iger NaCl-Lösung zusammengestellt.

Tab. 3

Kritische Konzentrationen der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe in 0,9%iger NaCl-Lösung.

R	%	%
	Tensiometer (20°)	Dampfdruck-Osmometer(37°)
C ₄ H ₉ -	1,2	1,3
C ₅ H ₁₁ -	0,3	0,3
C ₆ H ₁₃ -	0,09	--

Erwartungsgemäß liegen die kritischen Konzentrationen der Cinchocain-Homologen in der 0,9%igen NaCl-Lösung wesentlich tiefer als in fremdelektrolytfreiem Medium.

Trägt man die Logarithmen der kritischen Konzentrationen der Homologen der Cinchocain-Reihe in 0,9%iger NaCl-Lösung gegen die Kettenlänge auf, so resultiert auch in diesem Falle eine Gerade (Abb. 29).

2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylethylen-
diamid-hydrochlorid (Percain® = Cinchocain)

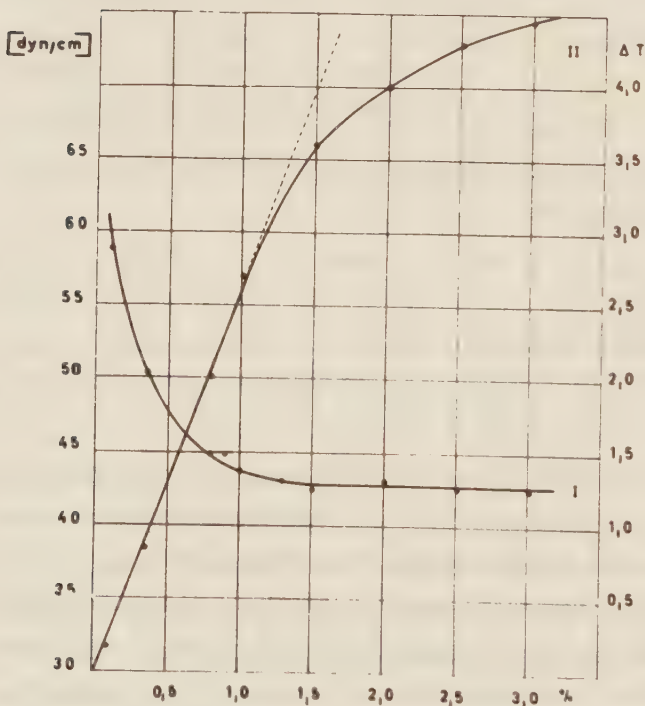
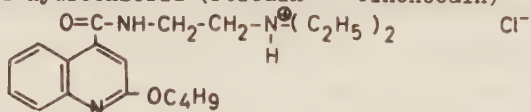


Abb. 26

Kurve I (linke Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung in 0,9%iger
NaCl-Lösung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit von
ΔT (~Dampfdruck) (37°C) in 0,9%iger
NaCl-Lösung.

Erläuterung im Text.

2-Amyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethylaethylen-
diamid-hydrochlorid

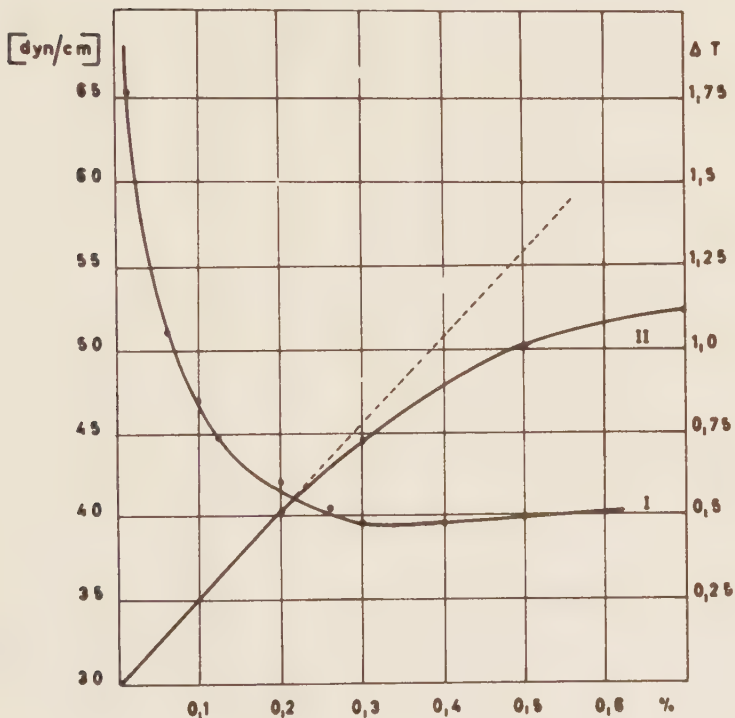
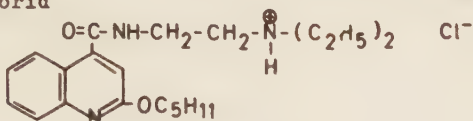


Abb. 27

Kurve I (linke Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung in 0,9%iger
NaCl-Lösung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate): Konzentrationsabhängigkeit von
 ΔT (~Dampfdruck) (37°C) in 0,9%iger
NaCl-Lösung.

2-Hexyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylen-
diamid-hydrochlorid

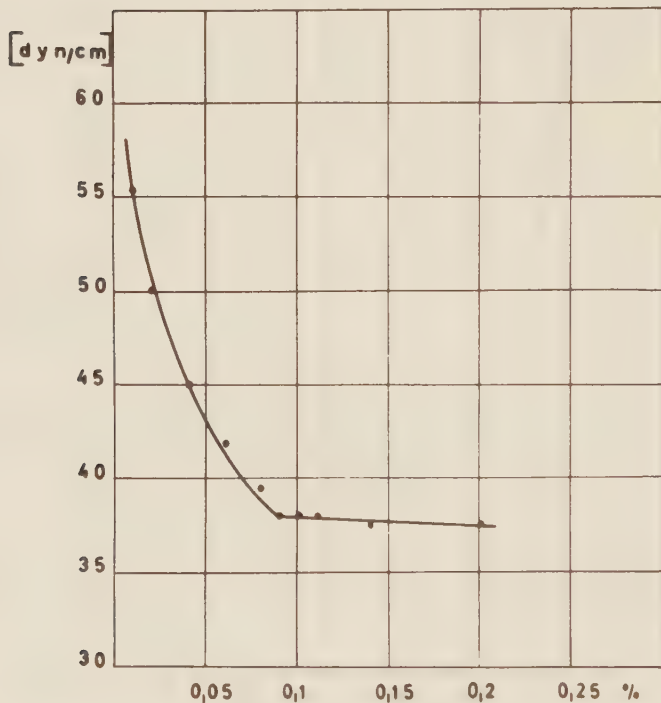
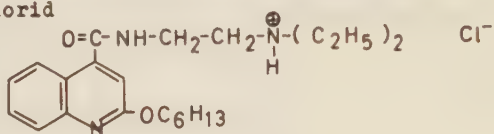


Abb. 28

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung in
0,9%iger NaCl-Lösung. (Tensiometer, 20°C)

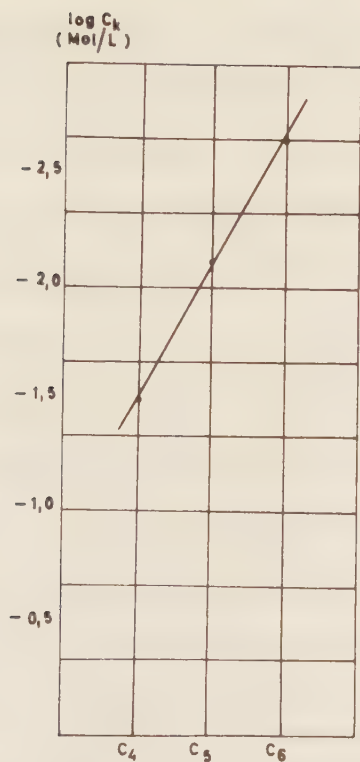


Abb. 29

Abhängigkeit von $\log c_k$ (Mol/L) von der Kettenlänge bei den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe in 0,9%iger NaCl-Lösung.

III,4 Zur Frage des Zusammenhangs von Assoziatbildung und Wirkungsabfall bei den höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Die oberflächenanästhetische Auswertung der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe erfolgte in 0,1%iger Lösung bei einer NaCl-Konzentration von 0,9%. Die kritische Mizellbildungskonzentration des Butyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung liegt bei 1.2%. Sie liegt damit wesentlich höher als die Konzentration, bei der die pharmakologische Auswertung vorgenommen wurde. Das Butyl-Homologe, bei dem das Wirkungsoptimum der homologen Reihe auftritt, dürfte daher in 0,1%iger Lösung (0,9% NaCl) weitgehend als Einzelion vorliegen.

Das erste Homologe bei dem der Wirkungsabfall zu beobachten ist, ist das Amyl-Homologe, dessen kritische Konzentration in 0,9%iger NaCl-Lösung bei 0,3% liegt. Die kritische Konzentration liegt damit etwas oberhalb der Konzentration der pharmakologischen Auswertung (0,1%). Es muß jedoch angenommen werden, daß das Amyl-Homologe auch bereits bei 0,1% in gewissem Umfang als Assoziat vorliegt. Dies ergibt sich einmal aus der Ableitung der Definition der kritischen Konzentration der Mizellbildung nach dem Massenwirkungsgesetz.

Berechnet man bei Kolloidelektrolyten allgemein den Anteil von der Gesamtkonzentration c , der im Gleichgewichtszustand in Form von Assoziaten vorliegt und trägt diesen Bruchteil als Funktion von $\log c$ auf, so erhält man für die Konzen-

trationsabhängigkeit des mizellaren Anteils Kurven, die über einen gewissen Bereich zunächst nahe der Abszisse verlaufen und dann innerhalb eines kleinen Konzentrationsgebietes stark ansteigen. Der Konzentrationsbereich, innerhalb dessen dieser Anstieg des mizellar-gelösten Anteils an der Gesamtkonzentration erfolgt, wird definitionsgemäß als kritische Mizellbildungskonzentration bezeichnet.

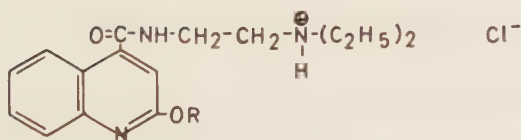
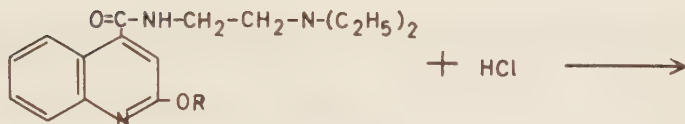
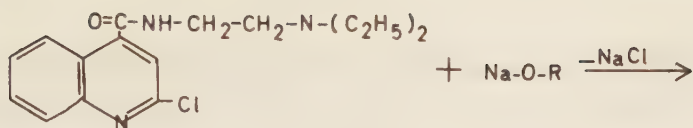
Die Breite dieses Konzentrationsbereichs und die Steilheit des Anstiegs ist weitgehend abhängig von der Kettenlänge der untersuchten Verbindung. Bei Verbindungen mit kürzeren Kettenlängen, wie etwa bei dem hier untersuchten Amyl-Homologen des Percain, setzt die Bildung von Assoziaten nicht so abrupt ein wie bei höheren Homologen. Die bei dieser kürzerkettigen Verbindung mit Hilfe der Oberflächenspannung gefundene kritische Konzentration von 0,3% liegt im Endteil des bei kürzerkettigen Homologen relativ breiten Konzentrationsbereichs, innerhalb dessen die Assoziatbildung erfolgt. Dies geht insbesondere auch aus der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung des Amyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung hervor. Diese Kurve beginnt bereits bei einer Konzentration von 0,1% in die Horizontale einzuschwenken. Die kritische Konzentration des Hexyl-Homologen in 0,9%iger NaCl-Lösung liegt bei 0,09%. Bei dieser Verbindung liegt also die kritische Konzentration unterhalb der Konzentration der pharmakologischen Auswertung. Dieses Homologe liegt demnach in 0,1%iger Lösung (0,9% NaCl) weitgehend in Form von Mizellen vor.

Die beschriebenen Befunde lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß der auch in der Cinchocain-Reihe mit dem Amyl- und Hexyl-Homologen zu beobachtende Wirkungsabfall auf eine Assoziation der Wirkstoffmoleküle zurückzuführen ist.

III,5. Synthesen der höheren Homologen der Cinchocain-Reihe.

Da die höheren Homologen der Cinchocain-Reihe nicht im Handel sind, mußten diese Verbindungen zunächst neu synthetisiert werden. In Anlehnung an Miescher (19), Patentschrift der Firma Ciba A.G., Basel, (106) und Büchi (107) wurde bei diesen Synthesen von 2-Chlorchinolin-4-carbonsäurediaethyläthylendiamid ausgegangen.*¹) Durch Umsatz mit den entsprechenden Natrium-alkoholaten wurde diese Verbindung in die verschiedenen homologen Cinchocain-Basen übergeführt. Mit salzsaurem Aether wurden diese Basen zu den entsprechenden Hydrochloriden weiterverarbeitet.

*¹) Für die großzügige Überlassung der Ausgangssubstanz sei an dieser Stelle der Firma Ciba A.G., Basel, herzlichst gedankt.



R = Alkyl

Eine Zusammenfassung der synthetisierten Verbindungen, Schmelzpunkte und Analysen-Resultate finden sich im experimentellen Teil.

IV. Die kritischen Konzentrationen einiger anderer Oberflächenanästhetika.

Tetracain (Pantocain[®]).

Wie sich aus den in den Abb. 30 und 31 niedergelegten Konzentrations-Oberflächenspannungs- und $\Delta T(\sim \text{Dampfdruck})$ -Kurven ergibt, gehört auch das Pantocain[®] zu den Kolloidelektrolyten.

Seine kritische Mizellbildungskonzentration liegt bei 3,8-4%.

Nach Angaben von Eisleb (42) setzt der Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurve im Falle der Pantocain-Reihe bei dem Nonyl-Homologen ein. Die Frage, ob dieser Wirkungsabfall auch in der Pantocain-Reihe auf Molekül-Assoziation zurückgeht, ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht klären, weil die homologe Reihe nicht zur Verfügung stand.

Vorhanden war jedoch eine kleine Menge des Octyl-Homologen, mit dem die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung durch Tensiometer-Messung bestimmt wurde. Sie ist in Abb. 32 dargestellt.

Höhere Lösungskonzentrationen konnten nicht gemessen werden, da die Verbindung nur bis zu 0,17% löslich ist. Bis zu dieser Konzentration läßt sich allerdings bei diesem Homologen kein charakteristischer Knickpunkt im Verlauf der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung feststellen.

Eine eingehende Bearbeitung dieser Reihe ist in Vorbereitung.

Andere Oberflächenanästhetika.

Auch bei anderen Oberflächenanästhetika wurden die kritischen Konzentrationen mit Hilfe der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung und der ΔT ($\sim$ Dampfdruck) -Werte bestimmt. Sie sind in den Abb. 33, 34 und 35 niedergelegt.

Die kritische Mizellbildungskonzentration des Prusocains^(R) (2-Aethoxy-4-butylamino-benzoesäure-diaethylamino-aethyl-ester-HCl) liegt demnach bei 2,5%, die der 3-Aethoxy-4-butoxy-benzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl Verbindung bei 2,8-3,0% und die der Triaethoxybenzoesäure-diaethylamino-aethanolester-HCl Verbindung bei 2,0%.

4-Butylamino-benzoesäure-dimethylamino-aethylester-HCl
(Pantocain[®]).

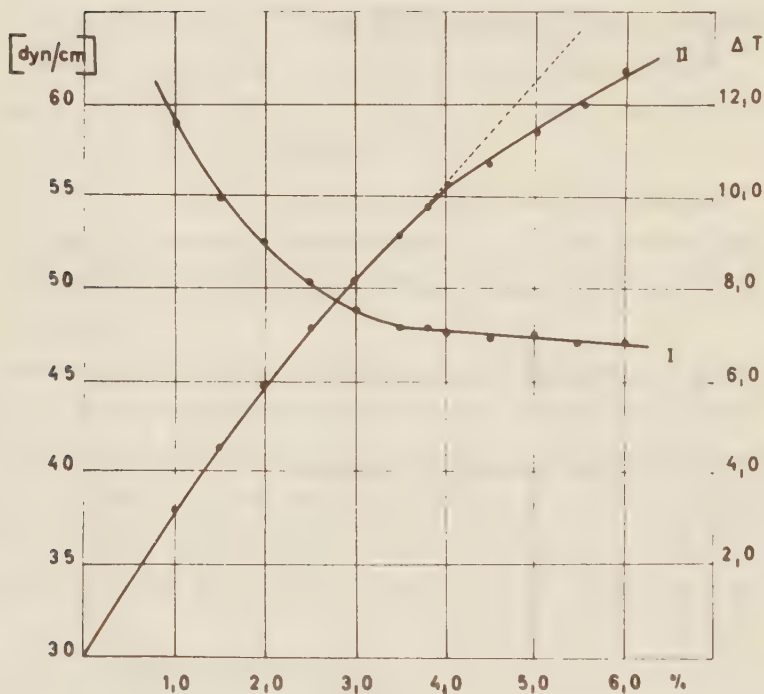
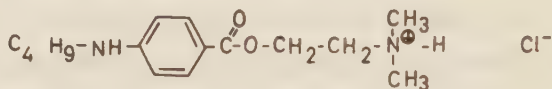


Abb. 30

Kurve I (linke Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (~ Dampfdruck) (37°C).

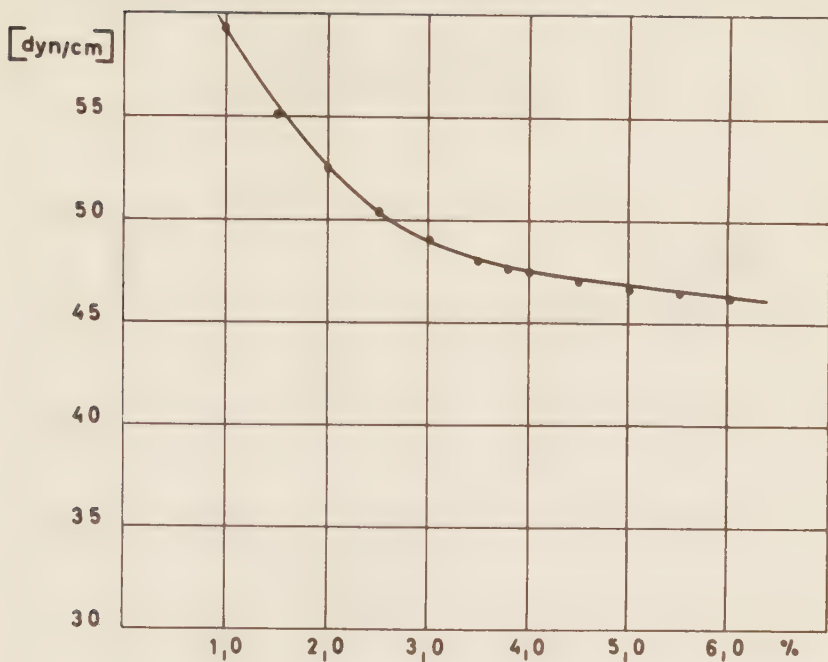


Abb. 31

4-Butylamino-benzoesäure-dimethylamino-aethylester-HCl
(Pantocain®).

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Stalagmometer, 20°C)

4-Octylamino-benzoesäure-dimethylamino-aethylester-HCl

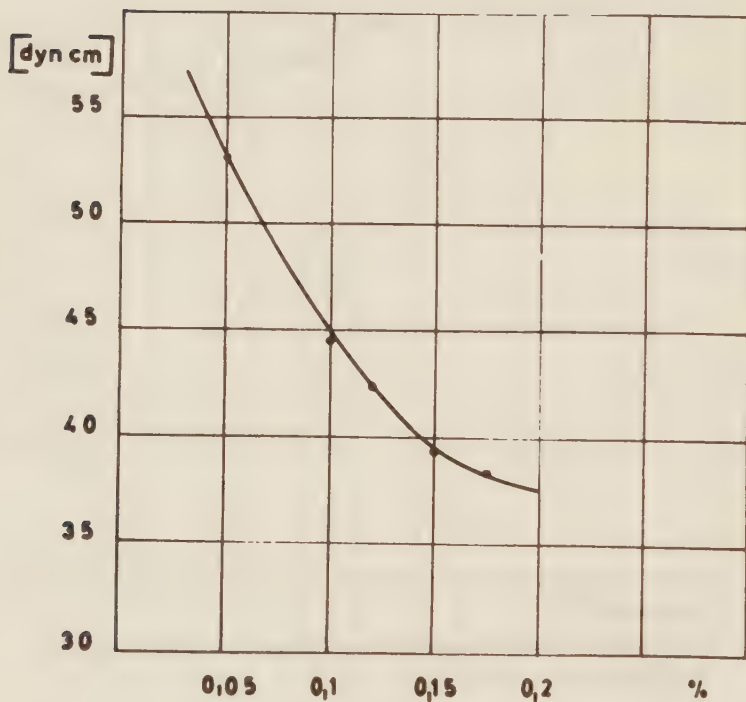
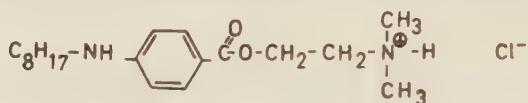


Abb. 32

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C).

2-Aethoxy -4-butylamino-benzoesäure-diaethylamino-äthyl-
ester-HCl (Prusocain[®]).

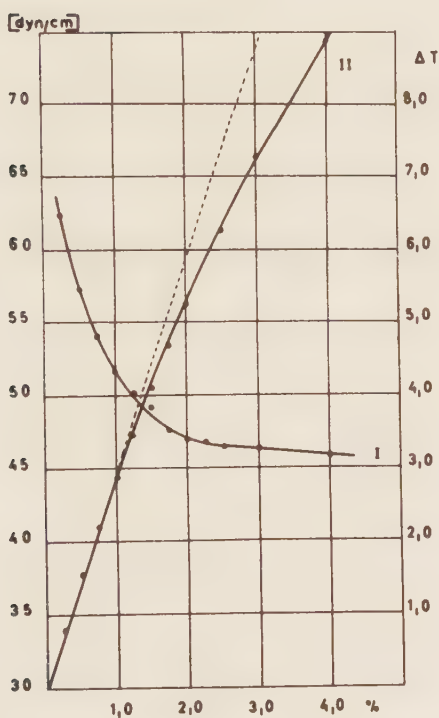
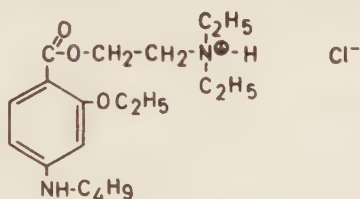


Abb. 33

Kurve I (linke Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit der Ober-
flächen- spannung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit von
ΔT (~ Dampfdruck) (37°C).

3-Aethoxy-4-butoxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl.

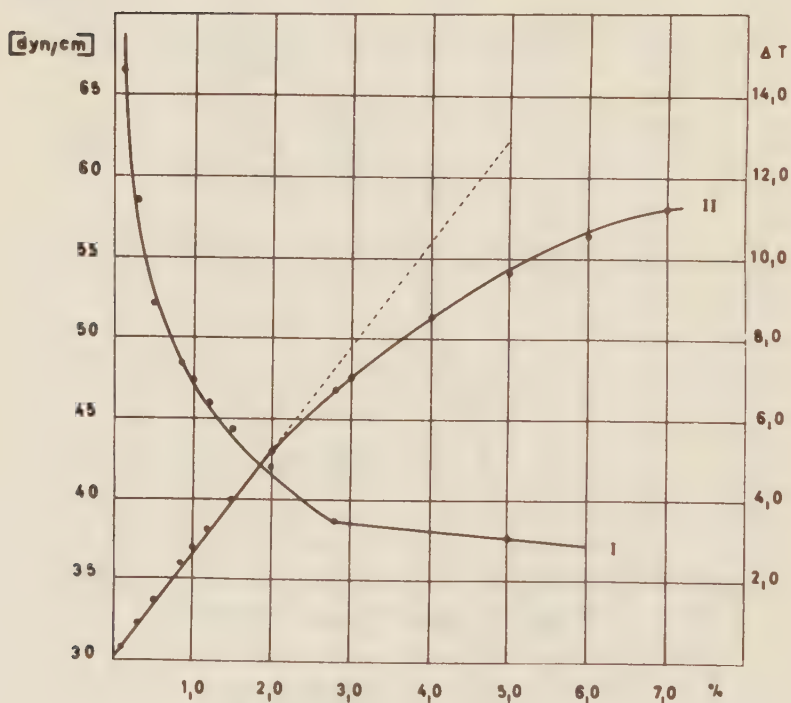
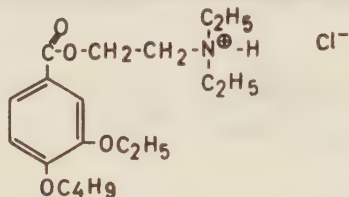


Abb. 34

Kurve I (linke Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C)

Kurve II (rechte Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (~Dampfdruck) (37°C).

Triaethoxybenzoesäure-diaethylaminoester-HCl

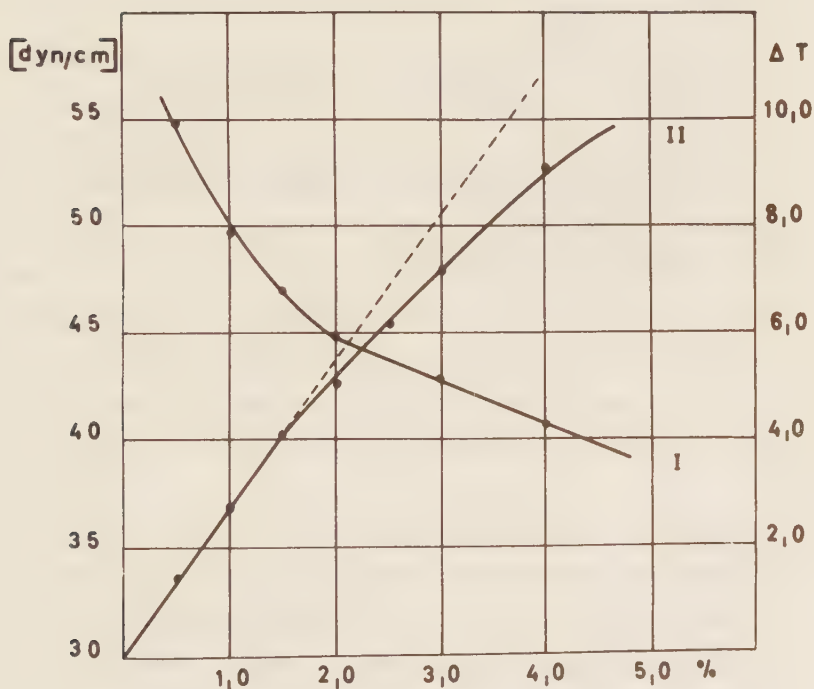
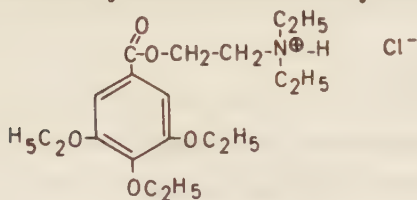


Abb. 35

Kurve I (linke Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Tensiometer, 20°C)
 Kurve II (rechte Ordinate) : Konzentrationsabhängigkeit von ΔT (~Dampfdruck) (37°C).

V. Experimenteller Teil

- V,1 Zur Methodik der pharmakologischen Auswertung
- V,2 Zur Meßmethodik der Oberflächenspannung
- V,3 Zur Meßmethodik mit dem Dampfdruck-Osmometer
 "Mechrolab"
- V,4 Zu den Synthesen
- V,4,1 Tabellen zur Synthese der höheren Homologen
 der Stadacain-Reihe
- V,4,2 Tabellen zur Synthese der höheren Homologen
 der Cinchocain-Reihe
- V,5 Tabellen der Meßwerte

V,1. Zur Methodik der pharmakologischen Auswertung.

Die ersten quantitativen Messungen oberflächenanästhetisch-wirkender Stoffe führten Krückmann (108) und Schlüter (109) mit der von Frey (110) entwickelten Reizborste am menschlichen Auge durch. Die Versuche übertrug Sollmann (111) auf die tierische Cornea. Régnier (112) verfeinerte diese Methode, indem er von einem einmaligen Reiz zur Auslösung des Cornealreflexes abging und eine Reizsummation an der Cornea zur Anwendung brachte. Nach der Methode von Régnier soll eine verschieden große Anzahl von in bestimmtem Tempo aufeinanderfolgenden Reizen auf die nicht vollständig anästhesierte Hornhaut auch dann noch einen Cornealreflex auslösen, wo ein einmalig gesetzter Reiz versagt. Die Summe der Reize soll dabei proportional sein dem Grad der erreichten Anästhesie. Régniers Methode liefert somit nicht nur eine Meßgröße für die Wirkungsintensität, sondern auch für die Wirkungsdauer des untersuchten Stoffes an der tierischen Cornea.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode von Régnier zur Anwendung gebracht und dabei folgendermaßen verfahren: Einem ausgewachsenen Kaninchen wurden zuerst die Wimpernhare geschoren und vor Beginn des eigentlichen Versuchs der Cornealreflex überprüft. Sodann wurde der Kopf des Tieres in eine waagerechte Lage gebracht und bei maximaler Öffnung des Auges 2 Tropfen der zu untersuchenden oberflächenanästhetischwirksamen Lösung eingeträufelt. Dabei war darauf zu achten, daß sich die Flüssigkeit gleichmäßig über die

Hornhaut verteilte. Nach einer Wartezeit von genau einer Minute wurden weitere 2 Tropfen Lösung in das Auge instilliert und nochmals 1 Minute einwirken lassen. Das Tier wurde dann in einem Holzkasten, der in seiner Vorderfront eine Öffnung hatte, fixiert. Durch diese Öffnung ragte der Kopf, so daß die Reizung am Auge vorgenommen werden konnte, ohne die Messung durch Berühren des Tieres zu stören. Die erste Reizprüfung wurde 7 Minuten nach Einbringen der Lösung ausgeführt und dann alle weiteren 5 Minuten bis zum Abklingen der Wirkung, bei der das Kaninchen sofortigen Lidreflex zeigte, wiederholt.

Zur Reizsetzung wurde eine von Frey (110) beschriebene Reizborste verwandt. Es handelte sich dabei um eine etwa 3 cm lange Schweinsborste, die in einem Holzgriffel eingeklebt war. Die Borste bog sich bei einer Belastung von 190 mg durch und hatte einen Querschnitt von $0,64 \text{ mm}^2$. Der damit auf die Cornea ausgeübte Druck betrug 290 mg/mm^2 . Das Auge wurde mit einer Frequenz von 100 Reizschlägen pro 25 sec in möglichst gleichmäßigem Rythmus gereizt. Dabei traf die Borste die Cornea senkrecht in den mittleren Partien. Es wurde versucht, den Cornealdruck möglichst gleichmäßig zu setzen. Sollte durch Abgleiten der Borste während der Messung eine Lidzuckung hervorgerufen worden sein, so wurde diese bei der Auswertung nicht mit berücksichtigt.

Die Lösungen wurden täglich frisch mit Aqua bidest. bereitet und bei Zimmertemperatur zur Anwendung gebracht. Sollten

bei einem der Tiere Reizerscheinungen aufgetreten sein, so wurde, um eine Schädigung des Auges zu vermeiden, sofort nach der Messung mit einer Lösung gespült, die 2% Acid.boric. und 0,25% Zinc.sulfuric. enthielt.

Man spricht von einer vollständigen Anästhesietiefe, wenn nach Régnier 100 Reizschläge keinen Cornealreflex auslösen. Als Maß für die partielle Anästhesie wird die Anzahl der Schläge angegeben, bei der ein Lidschluß erfolgt. Die Reizzahlen werden in den Kurven auf den Ordinaten abgetragen. Sie stellen ein Reizfrequenz-Zeitprodukt dar. Es wurde darauf verzichtet, die einzelnen Reizschläge tabellarisch wiederzugeben. Die von Régnier (113) angegebenen Versuchsbedingungen wurden genau eingehalten. Es wurde im gleichen Raum, unter Vermeidung aller unnötigen Geräusche, bei gleichen Beleuchtungsbedingungen gearbeitet. Trotzdem war festzustellen, daß die Augen der Tiere zum großen Teil verschieden empfindlich waren. In diesem Zusammenhang verweist Régnier auf Fehlergrenzen, die bei verdünnten Lösungen $\pm 20\%$, bei höher konzentrierten $\pm 40\%$ betragen.

Um die Fehlerquellen noch weiter einzuengen, wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Kreuztest gearbeitet. Aus diesem Grunde bekam ein Tier beispielsweise die zu messende Lösung in das linke Auge und eine gleich starke Cocain-Lösung in das rechte. Nach frühestens 4-5 Tagen wurde der Versuch wiederholt. Dabei wurde die Cocain-Lösung nun in das linke Auge

instilliert und die Meßlösung kam im rechten zur Anwendung. Auf diese Weise konnte man die Empfindlichkeit der Augen bei jedem einzelnen Tier gut überprüfen.

Nach der geschilderten Methode wurde die oberflächenanästhetische Wirkung des Hexyl- und Heptyl-Homologen des Stadacains untersucht.

Die beobachteten oberflächenanästhetischen Effekte lassen sich nach Laubender (114) in Form der Zeit-Wirkungsbeziehung und in Form der Konzentrations-Wirkungsbeziehung auswerten, die bei graphischer Darstellung die Zeit-Wirkungskurven bzw. die Konzentrations-Wirkungskurven ergeben.

V.2. Zur Meßmethodik der Oberflächenspannung.

Tensiometer(20°C).

Die Messung der Oberflächenspannung mit Hilfe der Ringmethode nach Lecomte du Noüy gestattet die Durchführung der Messungen in verschiedenen Phasen der Ausbildung der Oberfläche und arbeitet mit einem aus dünnem Platin oder Platin-Iridiumdraht gefertigten Ring, der horizontal durch die Oberfläche bewegt wird. Ein einfaches zylindrisches Glasgefäß dient zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit während der Messung. Das Gefäß steht auf einem vertikal mit Grob- und Feinbedienung verschiebbaren Tisch, der so ausgeführt ist, daß das Probengefäß mit einem Temperier-

mantel umgeben ist, der von Thermostatenwasser durchspült wird. Während der Messung taucht in die Probe horizontal ein Ring aus dünnem Platin. Die Sauberkeit und die exakte Beschaffenheit (Planarität) dieses Ringes, ist für das Meßergebnis von entscheidender Bedeutung. Er ist mit seinem Aufhängebügel an einem Parallelogrammgestänge befestigt, das mit einem Torsionsdraht zu einer Torsionswaage ausgearbeitet ist. Durch Verdrillen des Drahtes werden auf den Ring Zugkräfte ausgeübt, die zur Überwindung der Oberflächenspannung der Meßlösung nötig sind. An einem optischen System mit Lichtzeiger läßt sich das Austauchen des Ringes exakt beobachten, an einer Noniusskala die benötigten Kräfte in (dyn/cm) ablesen.

Die Versuchsdurchführung erfolgt auf folgende Weise:
Nach Lösen der Arretierung soll der Lichtzeiger auf der mittleren Nulllinie der Mattglasskala stehen (wenn die Kreisteilung auf 0 steht). Ist dies nicht der Fall, so wird die Nullstellung durch Drehen der Schraube am Ende des Torsionsdrahts eingestellt.

Sodann wird der Ring vorsichtig in die 10 ml der zu messenden Lösung eingeführt. Das Meßgefäß, das mit heißer Chromschwefelsäure exakt gereinigt wurde, muß derart fixiert werden, daß der Abstand des Ringes von der Gefäßwand nach allen Seiten der Gleiche ist. Nach etwa 5 Minuten Wartezeit wird durch Drehen der Schraube rechts von der Meßplatte die Torsion des Drahtes erhöht und ein Zug auf den Ring ausgeübt. Dabei verschiebt sich der auf der Mattglasskala zu beobachtende Lichtzeiger von der Nullstellung nach oben. Diese Lagenänderung

wird durch Senken des Meßgefäßes mit Hilfe der Schraube unter dem Wasserbad wieder ausgeglichen und der Lichtzeiger in die Nullstellung zurückgebracht. Man wiederholt dieses abwechselnde vorsichtige Erhöhen des Zuges und das darauffolgende Senken des Meßgefäßes solange, bis, bei Erreichen des Wertes der Oberflächenspannung, der Lichtzeiger durch das erwähnte langsame Senken des Gefäßes nicht mehr in die Ausgangsstellung zurückgebracht werden kann. Ist dies der Fall, so wird durch sofortiges Zurückdrehen der rechten Schraube der Torsionszug vermindert und der erreichte Wert erst nachträglich an der Stellung des Maximalzeigers abgelesen. Nach weiteren 10 Minuten, nachdem die Oberfläche der Lösung Zeit hatte sich neu einzustellen, wird die zweite Kontrollmessung vorgenommen.

Alle zur Messung gebrachten Lösungen wurden mit aus Quarz frisch bidest. Wasser bereitet und sofort untersucht.

In Vorversuchen wurde die Zeitabhängigkeit der Oberflächenspannung bei konstanter Konzentration festgelegt. Dabei zeigte sich, daß nach 5 Minuten eine Konstanz der Oberflächenspannungswerte erreicht wurde.

Stalagmometer (20°C).

Es wurde nun versucht, die mit dem Tensiometer erhaltenen Meßwerte bei dem Traube Stalagmometer (115) ebenfalls bei 20°C zu bestätigen und sogar noch etwas genauer zu fassen.

Da sich verschiedene Autoren bereits mit kritischen Betrachtungen dieser Methode beschäftigt haben (116-130), wurde versucht, diese Fehlerquellen weitgehend auszuschalten. Es wurde für das Stalagmeter eine besondere Versuchsanordnung gewählt, die eine größere Genauigkeit der Meßergebnisse brachte und im folgenden beschrieben werden soll.

Für die Tropfenzählung sind von J. Traube (131,132) angegebene Stalagmeter erhältlich, die mit Wasser geeicht werden. Aus der Tropfenzahl (n_{H_2O}) der bis zur Stalagmetermarke enthaltenen Wassermenge wird unter Benutzung der theoretischen Werte der Oberflächenspannung und Dichte des Wassers zunächst der für alle weiteren Messungen gültige Wert von C, der Stalagmeterkonstanten, bestimmt. Darauf wird das Stalagmeter gereinigt und die Tropfenzahl der Meßflüssigkeit bestimmt. Aus dieser Zahl, der Dichte und der Stalagmeterkonstanten erhält man dann den gesuchten Oberflächenspannungswert nach folgender Formel:

$$\sigma_x = \frac{\sigma_{H_2O} \cdot n_{H_2O}}{\rho_{H_2O}} \cdot \frac{\rho_x}{n_x}$$

$$= C \cdot \frac{\rho_x}{n_x}$$

dabei ist: C die Stalagmeterkonstante

σ_{H_2O} die Oberflächenspannung des Wassers, bei $20^\circ C = 72,75 \text{ (dyn/cm)}$

n_{H_2O} die Tropfenzahl des Wassers, gefunden durch die Eichung

ρ_{H_2O} die Dichte des Wassers bei $20^\circ C = 0,998230$

n_x die Anzahl der Tropfen der zu messenden Flüssigk.

und ρ_x die Dichte der zu messenden Flüssigkeit.

Zur weitgehenden Vermeidung aller die Messung störenden Faktoren, wie Verdunstungs- und Kristallisationserscheinungen, wurde in der vorliegenden Arbeit die folgende Meßanordnung benutzt:

Ein Stalagmometer mit geradem Auslaufrohr ist mit Hilfe zweier enger PVC-Ringe im Schliffstück A (s. Abb. 36) befestigt und an seinem oberen Ende über einen Dreiwegehahn mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden. Das dritte Rohr des Dreiwegehahnes führt über einen Glashahn zu einer freiliegenden Kapillare.

Das Schliffstück A wird in den Hülsenschliff eines doppelwandigen Rohres B eingesetzt, das nach unten offen ist und an seinem oberen Ende einen Schlauchanschluß C trägt.

Unter das doppelwandige Rohr B wird ein Becherglas D mit den Schlauchanschlüssen E und F gesetzt. In diesem Becherglas steht ein hohes zylindrisches Auffanggefäß G für die zu messende Flüssigkeit.

Der untere Schlauchanschluß des Becherglases dient als Thermostatenwasserzufluß zur gesamten Apparatur. Sowohl der Anschluß E des Becherglases als auch der Anschluß C wird mit der Saugpumpe des Thermostaten verbunden. Durch in die Schlauchverbindungen gesetzte Quetschhähne wird der Thermostatenwasserstrom so reguliert, daß der größte Teil - jedoch nicht das gesamte - des zufließenden Wassers durch das doppelwandige Rohr B über den Schlauchanschluß C abgesaugt wird. Auf diese Weise wird erreicht, daß der Raum, in dem sich das Stalagmometer befindet, gleichmäßig temperiert ist und durch die große Wasseroberfläche im Innern des Rohres B eine genügend hohe Luftfeuchtigkeit vor-

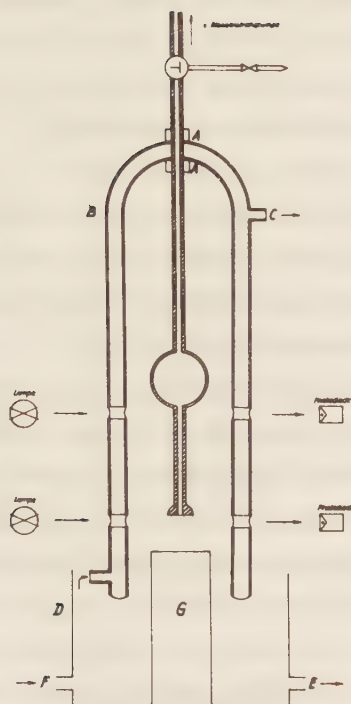


Abb. 36

Versuchsanordnung zur vollautomatischen Messung der Tropfenzahl mit dem Traube Stalagmometer.

liegt, so daß die erwähnten störenden Verdunstungserscheinungen vermieden werden. Dadurch, daß stets durch das Rohr B etwas weniger Wasser aus dem Becherglas abgesaugt wird, als durch den Anschluß F dem Becherglas zufließt, erfolgt der Thermostatenwasserdurchfluß durch das doppelwandige Rohr B blasenfrei. Hierdurch werden Störungen der nachfolgend beschriebenen Lichtschranken vermieden.

Etwa in Höhe des Übergangs der Kugel des Stalagmometers in das Auslaufrohr befinden sich im Rohr B zwei gegenüberliegende Fenster. Ebensolche Fenster sind in der Höhe dicht unterhalb der Abtropffläche angebracht. Durch beide Fensterpaare verlaufen elektronische Lichtschranken. Die Fenster sind so ausgeführt, daß der Lichtstrahl nicht durch das Thermostatenwasser geht und durch das Rohr B nicht verändert wird. Die untere Lichtschranke wird durch die einzelnen fallenden Tropfen jeweils unterbrochen und erzeugt somit einen elektronischen Impuls. Bei der oberen wird ein schmaler Lichtstrahl durch das eine Fenster auf das Übergangsstück der Stalagmeterkugel in das Auslaufrohr gerichtet. Durch die hohe optische Dichte des gefüllten Rohres, werden die austretenden Strahlen gebündelt. Hinter dem Austrittsfenster befindet sich eine Photodiode etwa im Brennpunkt des gefüllten Rohres. Passiert der Meniskus diese Lichtschranke, so ändern sich die optischen Verhältnisse im Innern des Stalagmometers und die Photodiode erhält weniger Licht.

Mit Hilfe dieser Lichtschranken lassen sich bei Verwendung entsprechender Schaltungen verschiedene Relais ansteuern, so daß mit Hilfe einer elektronisch gesteuerten Stoppuhr und

eines Zeitdruckers die gesamte Messung vollautomatisch und wesentlich genauer ausgeführt werden kann als bei der üblichen Handhabung des Geräts.

Die Messung verläuft dabei nach folgendem Schema:

Die zu messende Flüssigkeit wird zunächst in das Stalagmometer hochgesaugt. Sperrt man mit dem Dreiwegehahn die Verbindung zur Wasserstrahlpumpe und stellt die Verbindung zwischen dem Stalagmometer und dem an der Kapillare sitzenden Hahn her, so beginnt die Flüssigkeit aus dem Stalagmometer auszulaufen, Man reguliert nun den Hahn an der Kapillare so, daß die Tropfengeschwindigkeit etwa bei 20 Tropfen pro Minute liegt. Sobald der Meniskus eine obere Marke des Stalagmometers erreicht hat, startet man über eine elektrische Taste die bereits erwähnte Stoppuhr und die Uhr des Zeitdruckers. Jeder fallende Tropfen löst über die untere Lichtschranke und das angeschlossene Steuersystem einen Abdruck der Zeit auf einem Registrierpapierstreifen, die Rückstellung dieser Uhr auf Null und ihren erneuten Anlauf aus. Erreicht der Meniskus des Stalagmometerinhalts die obere Lichtschranke, so werden beide Uhren gestoppt. Die Uhr des Zeitdruckers zeigt die Zeit an, die verstrichen ist, seit Abfall des letzten noch zur Messung gehörenden Tropfens. Beim Abfall des nächsten Tropfens wird diese Zeit auf dem Registrierstreifen gedruckt und die Uhr des Zeitdruckers endgültig auf Null gestellt. Alle weiteren noch fallenden Tropfen lösen den Druck der Zeit 0,00 aus.

Teilt man die vorletzte Messung, die die Zeit zwischen dem vorletzten und dem letzten Tropfen angibt, durch die letzte Messung, so erhält man die Flüssigkeitsmenge in Bruchtropfen,

die zwischen dem Abfall des letzten zur Messung gehörenden Tropfens und dem Ende der Messung noch aus dem Stalagmometer ausgeflossen ist. Wegen der nichtkonstanten Ausflußgeschwindigkeit des Geräts, ist der Genauigkeit einer derartigen Methodik eine Grenze gesetzt. Auf ähnliche Weise wird ermittelt, welche Bruchtropfenmenge zwischen dem Start der Messung und dem Abfall des ersten zur Messung gehörenden ganzen Tropfens aus dem Gerät ausgeflossen ist. Zu diesem Zweck wird die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten Tropfen durch die Zeit dividiert, die zwischen Start der Messung und Abfall des ersten Tropfens registriert wurde. Nach Berechnung der Bruchtropfenmenge kann aus dem Registrierpapierstreifen und dieser Berechnung die gesuchte Tropfenzahl angegeben werden, die die Grundlage der stalagmometrischen Methode ist.

Die ermittelte Tropfenzahl dividiert durch die am Schluß der Messung von der Stoppuhr angezeigte Zeit - die Gesamtzeit der Messung - ergibt die mittlere Tropfgeschwindigkeit des Versuchs.

Die Meßmethode ist recht genau und erreicht einen mittleren Fehler von etwa $\pm 0,03$ (dyn/cm).

Hat man nun auf diese Weise, die in einem vorgegebenem Volumen enthaltene Tropfenzahl n_x durch Austropfen exakt bestimmt, so ist eine Dichtebestimmung der Meßlösung nötig, da diese in die Formel zur Berechnung der Oberflächenspannung mit eingeht.

Die Dichtebestimmung (ρ_x) wurde nach dem Pyknometerverfahren vorgenommen.

Ein Pyknometer mit Schliffhaube und angesetzter Kapillare von etwa 10 ml Inhalt wurde bis zum Überlauf der Kapillare vollgefüllt, gut verschlossen und eine halbe Stunde im Thermostaten bei $20^{\circ}\text{C} \pm 0,02^{\circ}\text{C}$ belassen. Sodann wurde die Meßlösung mit einem Filterpapierstreifen bis zur Eichmarke abgesaugt. Das Pyknometer wurde aus dem Wasserbad herausgenommen, die Schliffhaube aufgesetzt und mit einem schwach angefeuchteten Lederlappchen abgerieben (Erzielung von gleichmäßiger Oberflächenfeuchtigkeit und Vermeidung von elektrischer Aufladung) ohne daß dabei Gefäß- oder Kapillarstopfen unmittelbar mit der Hand angefaßt wurden (Vermeiden von Erwärmung und Auslaufen der Flüssigkeit!). 1 1/2 Stunden ließ man dann das Pyknometer an der analytischen Waage stehen, damit ein Temperatúrausgleich erfolgen konnte. Nach einer exakten Wägung, die teilweise bis zu 10mal wiederholt wurde, ist die Dichte nach folgender Formel berechnet worden:

$$\rho_x = d_4^{20} \cdot \frac{g_3 - g_1}{g_2 - g_1} \cdot 0,9970 + 0,0012$$

Dabei ist:

- g_3 das Gewicht des mit Meßflüssigkeit gefüllten Pyknometers
- g_2 das Gewicht des mit Wasser gefüllten Pyknometers
- g_1 das Leergewicht des Pyknometers.

Die beiden letzten Zahlen sind Korrekturfaktoren, die einmal das bei 20°C bestimmte Wasser auf 4°C reduzieren, zum anderen den Luftauftrieb der Gewichte korrigieren. Diese Korrekturen sind immer dann vorzunehmen, wenn die Dichte auf die 4. Stelle genau bestimmt werden soll.

V,3. Zur Meßmethodik mit dem Dampfdruck-Osmometer "Mechrolab".

Bei der Messung mit dem Dampfdruck-Osmometer "Mechrolab"*) nach Pasternak und Mitarb. (60) wurde in folgender Weise verfahren:

Der Thermostat wurde 8 Stunden vor Beginn der eigentlichen Messung eingeschaltet, um die für die Messung erforderliche Temperaturkonstanz (nach Angaben der Firma $37^{\circ}\text{C} \pm 0,001^{\circ}\text{C}$) der Wasserdampfgesättigten Meßkammer zu erreichen. Die Temperatur der Meßkammer wurde während der Messungen laufend auf Temperaturkonstanz geprüft (Schalterstellung "T"). Eine Stunde vor Beginn der Messung wurde das Röhrenvoltmeter ("Null - Detektor") eingeschaltet.

Die eigentliche Messung begann mit dem Einschalten der Wheatstoneschen Brücke (Schalter auf "On" und "T") und mit der Nulleinstellung des Geräts durch Drücken des "Zero"-Knopfes und Drehen des "T"-Potentiometerringes.

Nach Abspülen der Thermistoren wurde mit Hilfe einer Mikrometerspritze jeweils ein Tropfen Aqua bidest. angehängt und nach Umstellen von "T" auf " Δ T" (beide Thermistoren sind in die Wheatstonesche Brücke eingeschaltet) das Gerät wiederum mit Hilfe des "Zero" und "Balance"-Knopfes in die Null-Lage gebracht. Dabei war zu beachten, daß diese Null-Lage unbedingt reproduzierbar war.

*) Hersteller: Mechrolab Inc., 1062 Linda Vista Ave.,
Mountain View, California, USA.

Vertrieb f.d. Bundesrepublik : Fa. Kipp & Zonen, Bergisch-Gladbach.

Während am Bezugsthermistor der Wassertropfen verblieb, wurde der Probenthermistor mit mindestens 10 Tropfen der zu messenden Salzlösung abgespült und schließlich 1 Tropfen dieser Lösung angehängt. Dabei war darauf zu achten, daß die Tropfengröße in etwa die gleiche war. Die sich durch die isotherme Destillation einstellende Temperaturdifferenz wird im allgemeinen bereits nach 1 1/4 Minuten konstant. Nach dieser Zeit wurde die an den NTC-Widerständen entstandene Temperaturdifferenz als Widerstandsdifferenz am Dekastaten abgelesen. Danach ergibt sich ΔT als Richtzahl, die dadurch erhalten wird, daß man mit Hilfe der Widerstandsdekaden das Meßinstrument wieder in die Nullstellung bringt. Eine Messung mußte, um den Wert exakt zu fassen, mindestens 5-6mal in derselben Weise wiederholt werden.

Alle Lösungen wurden bei sämtlichen Meßmethoden mit frisch in Quarz destilliertem Aqua bidest. bereitet und sofort gemessen.

V,4 Zu den Synthesen

V,4,1 Tabellen zur Synthese der höheren Homologen der Stadacain-Reihe.

Tab. 4

Schmelzpunkte der homologen Alkoxybenzoesäuren.



R	Smp. gef.	Lit.(90)
C ₅ H ₁₁ -	116-117°	118-121°
C ₆ H ₁₃ -	104°	105-106°
C ₇ H ₁₅ -	89°	90-92°

Tab. 5

Siedepunkte der homologen Alkoxybenzoesäurechloride.



R	Kp _(mmHg) gef.	Kp Lit.(90)
C ₅ H ₁₁ -	Kp ₍₁₇₎ = 181-183°	Kp ₍₃₀₎ = 198-200°
C ₆ H ₁₃ -	Kp ₍₁₅₎ = 190-196°	Kp ₍₃₀₎ = 213-214°
C ₇ H ₁₅ -	Kp ₍₁₇₎ = 203-205°	Kp ₍₃₀₎ = 226-227°

Tab. 6

Schmelzpunkte und Analyseergebnisse der Homologen der 4-Alkoxybenzoesäurediaethylaminoethanolesterhydrochloride.



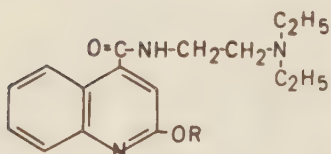
R	Bruttoformel	Mol-Gew.	N%		Δ	Cl%		Δ	Smp. gef.	Lit.	Ausbeute % berechnet auf eingesetztes Säurechlorid
			ber.	gef.		ber.	gef.				
C ₅ H ₁₁ -	C ₁₈ H ₂₉ O ₃ N.HCl	343,9	4,07	3,99	-0,08	10,32	10,36	+0,04	124-126°C	123-124°C	84, %
C ₆ H ₁₃ -	C ₁₉ H ₃₁ O ₃ N.HCl	357,6	3,92	3,92	0	9,91	9,88	-0,03	140-142°C	144-145,5	78, %
C ₇ H ₁₅ -	C ₂₀ H ₃₃ O ₃ N.HCl	371,7	3,76	3,76	0	9,54	9,47	-0,07	127°	keine Angabe	61%

*) Vanderhaeghe (43)

V,4,2 Tabellen zur Synthese der höheren Homologen
der Cinchocain-Reihe.

Tab. 7

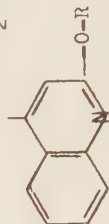
Schmelzpunkte der homologen 2-Alkorychinolin-
4-carbonsäurediaethyläthylendiamide.



R	Brutto- formel	Mol.- Gewicht	Smp.	Lit(107)
C ₅ H ₁₁ -	C ₂₁ H ₃₁ O ₂ N ₃	357,4	69-70°	68-70°
C ₆ H ₁₃ -	C ₂₂ H ₃₃ O ₂ N ₃	371,5	71-72°	72-74°

Tab. 8

Schmelzpunkte und Analyseergebnisse der homologen 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylendiamid-hydrochloride.



R	Brutto- formel	Mol.- Gewicht	C			H			N			Smp.	
			ber.	gef.	Δ	ber.	gef.	Δ	ber.	gef.	Δ	gef.	Lit.
-C ₄ H ₉ [*]	C ₂₀ H ₂₉ O ₂ N ₃ ·HCl	379,9	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	91-97°	90-95° (107) 95-100° (133) 97-98° (19)
-C ₅ H ₁₁	C ₂₁ H ₃₁ O ₂ N ₃ ·HCl	393,9	64,02	63,78	-0,24	8,19	8,40	+0,21	10,66	10,7	+0,04	87-88°	97-99° (107)
-C ₆ H ₁₃	C ₂₂ H ₃₃ O ₂ N ₃ ·HCl	407,9	64,79	64,80	+0,01	8,40	8,70	+0,3	10,30	10,30	0	75-75,5°	100-103° (107) 75° (134)

*) Für die großzügige Überlassung des Nupercains[®] und einer kleinen Probemenge des Hexyl-Homologen sei an dieser Stelle der Firma Ciba A.G., Basel, herzlichst gedankt.

Es ist zu erkennen, daß die Schmelzpunktsangaben der Literatur über die Homologen des Cinchocains stark divergieren. Es ist wahrscheinlich, daß die unterschiedlichen Angaben durch Polymorphie - Erscheinungen bedingt sind.

Für die Durchführung der Elementaranalysen ist eine Trocknung der Substanzen im Hochvakuum (60°C) unbedingt erforderlich. Das bei 30°C im Vakuumtrockenschrank über mehrere Stunden getrocknete Amyl-Homologe des Percains enthielt beispielsweise noch 2,4% Wasser, das erst bei Trocknung im Hochvakuum bei 60°C entfernt werden konnte.

V,5 Tabellen der Meßwerte

Die mit den in dieser Arbeit angegebenen Meßmethoden erhaltenen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen niedergelegt. Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus Meßreihen dar, die besonders bei der Stalagmometer- und Osmometermethode bis zu 8 Einzelwerte umfassen.

Tab. 9

Stadacain. Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung (σ) (Tensiometer, 20°)
und der ΔT ($\sim$ Dampfdruck) - Werte (37°C).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,329	63,1	1,00
0,5	-	1,46
1,0	53,9	2,90
1,5	50,4	-
2,0	47,4	5,32
2,5	45,9	6,30
2,7	45,9	-
3,0	45,9	7,05
3,2	46,0	7,44
3,5	45,9	7,81
4,0	45,6	8,18
4,5	46,0	8,43
5,0	45,9	8,73
6,0	-	9,49

Tab. 10

4-Amyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl
 Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
 (σ)(Tensiometer, 20°) und der ΔT (~Dampfdruck)-Werte(37°C)

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,343	53,8	1,08
0,5	50,6	1,47
0,8	44,5	2,29
1,0	41,3	2,82
1,2	40,2	3,23
1,5	42,7	3,66
2,0	43,3	4,02
3,0	43,8	4,50

Tab. 11

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Tensiometer, 20°) und der ΔT (~ Dampfdruck)-Werte
(37°C).

Konz. %	σ	(dyn/cm) ΔT
0,05	61,3	-
0,1	53,0	0,2
0,25	45,5	0,48
0,3576	41,8	-
0,4	-	0,81
0,5	39,4	1,05
0,65	41,0	-
0,75	41,6	1,45
0,9	-	1,64
1,0	41,3	1,70
1,5	42,1	1,88
2,0	41,2	2,01

Tab. 12

4-Heptyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (σ) (Tensiometer, 20°C) und der ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-Werte (37°C).

Konz. %	σ	(dyn/cm)	ΔT
0,01	62,8		-
0,05	52,7		0,12
0,1	46,6		0,25
0,2	38,9		0,54
0,3	38,2		0,81
0,4	39,7		0,91
0,6	40,7		0,98
0,8	40,9		1,01
1,0	41,3		1,04

Tab. 13

4-Propoxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl
Konzentrationsabhängigkeit der ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-
Werte 37°C).

Konz. %	ΔT
0,315	1,10
1,0	3,43
2,0	6,40
3,0	9,10
4,0	11,35
5,0	13,38
6,0	15,10
8,0	18,25

Tab. 14

Stadacain. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung(σ) (Stalagmometer, 20°C)

Konz. %	Dichte d_4^{20}	σ (dyn _{cm})
0,329	0,9988	63,79
1,0	0,9994	54,13
1,5	1,0001	50,63
2,0	1,0008	48,05
2,5	1,0015	46,01
2,7	1,0016	45,69
3,0	1,0019	45,12
3,2	1,0023	45,27
3,5	1,0026	45,24
4,0	1,0033	45,00
5,0	1,0047	45,0

Tab. 15

4-Amyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-
HCl. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspan-
nung (σ) (Stalagmometer, 20°C)

Konz. %	Dichte $\frac{20}{4}$	σ (dyn/cm)
0,344	0,9987	56,47
0,5	0,9988	52,94
0,8	0,9993	48,02
1,0	0,9997	45,51
1,2	0,9998	43,67
1,5	1,0001	43,23
2,0	1,0007	43,34
3,0	1,0017	43,20

Tab. 16

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Stalagmometer, 20°C).

Konz. %	Dichte $\frac{20}{4}$	σ (dyn/cm)
0,1	0,9984	57,90
0,25	0,9986	51,21
0,357	0,9988	44,39
0,5	0,9989	41,72
0,65	0,9991	40,84
0,75	0,9993	41,35
1,0	0,9993	41,48
1,5	0,9998	41,58
2,0	1,0003	41,55

Tab. 17

4-Heptyloxybenzoesäure-Diaethylaminoethanolester-HCl.
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung(σ)
(Stalagmometer, 20°C).

Konz. %	Dichte d_4^{20}	σ (dyn/cm)
0,01	0,9983	66,29
0,05	0,9984	56,11
0,1	0,9984	49,17
0,2	0,9984	41,34
0,3	0,9985	38,40
0,372	0,9987	39,73
0,4	0,9987	39,85
0,6	0,9987	40,36
0,8	0,9988	40,54
1,0	0,9990	40,45

Tab. 18

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethanolester-HCl
Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung(σ)
(Tensiometer, 20°C) in 0,9%iger NaCl-Lösung.

Konz. %	σ (dyn/cm)
0,01	56,0
0,025	48,5
0,05	43,3
0,075	39,6
0,1	37,4
0,15	38,1
0,2	38,7
0,3	38,5

Tab. 19

Percein. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (σ)(Tensiometer, 20°C) und der ΔT (~Dampfdruck)-Werte(37°C).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,379	60,2	1,10
1,0	52,9	2,38
1,5	49,2	3,60
2,0	45,8	4,50
2,5	44,3	5,35
2,8	44,6	5,47
3,0	44,0	5,70
3,2	43,9	-
3,5	44,4	5,99
4,0	44,3	6,38
5,0	43,8	6,82

Tab. 20

2-Amyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylen-
diamid-HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Tensiometer, 20°C) und der ΔT (~Dampfdruck)-
Werte (37°).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,1	64,6	0,26
0,3	54,7	0,83
0,394	51,9	1,10
0,5	47,4	1,37
0,6	46,7	1,62
0,7	44,6	1,89
0,75	44,7	2,00
0,85	42,8	2,24
1,0	42,4	2,57
1,2	40,9	2,98
1,5	42,1	3,29
2,0	42,0	3,51

Tab. 21

2-Hexyloxy-chinolin-4-carbonsäurediaethylaethylen-
diamid - HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Tensiometer, 20°C) und der ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-
Werte (37°).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,1	56,7	0,27
0,2	49,8	0,60
0,3	45,3	0,84
0,4	42,1	1,12
0,408	41,25	1,10
0,5	39,5	1,37
0,6	39,5	1,53
0,7	40,5	1,60
1,0	40,7	1,70
1,5	40,5	1,81

Tab. 22

Percain. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (Stalagmometer, 20°C)

Konz. %	Dichte d_4^{20}	σ (dyn/cm)
1,0	0,9996	53,27
1,5	1,0004	49,30
2,0	1,0013	47,20
2,5	1,0021	45,48
2,8	1,0024	44,95
3,0	1,0029	44,34
3,2	1,0032	44,33
3,5	1,0035	43,95
4,0	1,0043	43,70
5,0	1,0059	43,55

Tab. 23

Percein + NaCl 0,9%. Konzentrationsabhängigkeit der
Oberflächenspannung (σ) (Tensiometer, 20°C) und der
 ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-Werte (37°C).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,1	58,9	0,17
0,379	50,2	0,84
0,8	44,9	2,04
0,9	44,8	2,42
1,0	43,7	2,71
1,3	43,0	3,33
1,5	42,3	3,60
2,0	43,1	4,02
2,5	42,6	4,29
3,0	42,4	4,46

Tab. 24

2-Amyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylen-
diamid -HCl in 0,9%iger NaCl-Lösung.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Tensiometer, 20°C) und der ΔT (~Dampfdruck)-
Werte (37°C).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,01	65,5	-
0,06	51,0	-
0,1	46,9	-
0,14	44,5	-
0,2	42,2	0,52
0,26	40,5	-
0,3	39,7	0,73
0,4	39,6	-
0,5	40,0	1,08
0,7	-	1,17

Tab. 25

2-Hexyloxy-chinolin-4-carbonsäure-diaethyläthylen-
diamid-HCl in 0,9% NaCl-Lösung.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(Tensiometer, 20°C).

Konz. ‰	σ (dyn/cm)
0,01	55,3
0,02	50,1
0,04	45,0
0,06	41,8
0,08	39,6
0,09	38,0
0,1	38,0
0,11	37,9
0,12	37,5
0,14	37,5
0,2	37,6

Tab. 26

Pantocain. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächen-
spannung (Stalagmometer, 20°C)

Konz. ‰	Dichte $\frac{20}{4}$	σ (dyn/cm)
1,0	0,9996	59,24
1,5	1,0003	55,16
2,0	1,0009	52,58
2,5	1,0017	50,32
3,0	1,0024	49,10
3,5	1,0031	48,08
3,8	1,0035	47,57
4,0	1,0038	47,36
4,5	1,0045	46,93
5,0	1,0053	46,51
5,5	1,0057	46,40
6,0	1,0065	46,12

Tab. 27

Pantocain. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (σ) (Tensiometer, 20°) und der ΔT ($\sim$ Dampfdruck)-Werte (37°C).

Konz. ‰	σ (dyn/cm)	ΔT
1,0	59,0	3,12
1,5	54,8	4,54
2,0	52,5	5,88
2,5	50,4	7,18
3,0	48,7	8,13
3,5	47,9	9,14
3,8	48,0	9,72
4,0	47,6	10,31
4,5	47,2	10,69
5,0	47,3	11,38
5,5	47,1	11,94
6,0	47,0	12,72

Tab. 28

Prusocain. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung (σ) (Tensiometer, 20°) und der ΔT (~Dampfdruck)-Werte (37°C).

Konz. ‰	σ (dyn/cm)	ΔT
0,25	62,3	0,80
0,5	57,3	1,55
0,75	54,2	2,20
1,0	51,7	2,89
1,25	50,1	3,45
1,5	49,3	4,11
1,75	47,7	4,69
2,0	47,0	5,25
2,25	46,8	-
2,5	46,5	6,27
3,0	46,4	7,29
4,0	45,8	8,87

Tab. 29

3-Aethoxy-4-butoxybenzoesäure-diaethylamino-
aethanolester-HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung
(σ) (Tensiometer, 20°) und der ΔT (~Dampfdruck)-
Werte (37°).

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,1	66,6	0,30
0,3	58,6	0,95
0,5	52,2	1,50
0,85	48,4	2,44
1,0	47,3	2,83
1,2	46,0	3,26
1,5	44,3	4,00
2,0	42,1	5,13
2,8	38,6	6,71
3,0	39,5	7,00
4,0	-	8,51
5,0	37,7	9,60
6,0	-	10,54
7,0	-	11,22

Tab. 30

Triäthoxybenzoesäure-diaethylaminoäthanol-
ester-HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspan-
nung (σ) (Tensiometer, 20°C) und der ΔT (~Dampfdruck)-
Werte (37°C)

Konz. %	σ (dyn/cm)	ΔT
0,5	54,7	1,42
1,0	49,7	2,71
1,5	46,9	4,10
2,0	44,8	5,07
2,5	-	6,16
3,0	42,9	7,18
4,0	40,7	9,10

Tab. 31

4-Hexyloxybenzoesäure-diaethylaminoethylester -HCl.

Konzentrationsabhängigkeit der Äquivalentleitfähigkeit Λ_c

Konzentration %	Konzentration $c = \text{Mol/l}$	Widerstand spez. Ω	Äquiva- lent- leitfähig- keit.	$\sqrt{c} \cdot 10^3$
0,1	0,002796	$3,518 \times 10^3$	0,10164	1,6721
0,25	0,006990	$1,483 \times 10^3$	0,0964675	2,6439
0,4	0,011184	$9,268 \times 10^2$	0,096475	3,3442
0,5	0,013980	$7,517 \times 10^2$	0,09516	3,7389
0,75	0,020970	$5,631 \times 10^2$	0,084702	4,5793
0,9	0,025164	$5,209 \times 10^2$	0,07629	5,0164
1,0	0,027960	$4,934 \times 10^2$	0,0724835	5,28775
1,5	0,041940	$3,964 \times 10^2$	0,06015	6,4760
2,0	0,055920	$3,316 \times 10^2$	0,053929	7,4778

VI. Zusammenfa. sung.

Es wird nachgewiesen, daß die Oberflächenanästhetika zur Gruppe der Kolloidelektrolyte gehören. Insbesondere werden die Stadacain[®]- und Cinchocain-Reihe, deren höhere Homologen zunächst synthetisiert werden mußten, untersucht. Mit Hilfe der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung, der ΔT (~Dampfdruck)-Werte und zum Teil der Äquivalentleitfähigkeit werden die kritischen Konzentrationen (c_k) der höheren Homologen dieser oberflächenanästhetisch-wirksamen Reihen bestimmt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse werden mit den oberflächenanästhetischen Eigenschaften dieser höheren Homologen verglichen. Aus diesem Vergleich kann der Schluß gezogen werden, daß mit der Mizellbildung der Oberflächenanästhetika ein Wirkungsabfall erfolgt. Dieser Wirkungsabfall läßt sich sowohl in den Konzentrations-Wirkungskurven einzelner Homologer als auch in den Kettenlänge-Wirkungskurven homologer Reihen beobachten.

Die Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß der bei den höheren Homologen oberflächenanästhetisch-wirksamer Reihen zu beobachtende Abfall der Kettenlänge-Wirkungskurve darauf zurückzuführen ist, daß diese höheren Homologen in den pharmakologisch ausgetesteten Lösungskonzentrationen als Molekül-Assoziate vorliegen.

VII. Literaturverzeichnis.

- (1) Meyer, H.H. Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 42, 109(1899)
- (2) Overton, B. Studien über die Narkose, Jena (1901)
- (3) Gros, O. Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 63,80(1910)
- (4) Adams, R. J. Amer. chem. Soc. 48, (1) 758
Rideal, E. (1926)
Burnett, W.
Jenkins, R.
Dreger, E.
- (5) Rohmann, C. Arch. Pharmac. 274,236 (1936)
Scheurle, B.
- (6) Eisenbrand, J. Arch. Pharmac. 276,1,(1938)
Pichler, H.
- (7) Löfgren, N. Studies on Local Anesthetics.
Xylocaine, a new synthetic drug.
J.Hoeggström, Stockholm 1948.
- (8) Rohmann, C. Arch. Pharmac. 276,189(1938)
Koch, A.
- (9) Gessner, O. Arch. exper. Pathol. Pharmacol.
Walther, H. 186,329 (1937)
Reinhardt, K.
- (10) Schaumann, O. Arch. exper. Pathol. Pharmacol.
190,30,(1938)
- (11) Meyer, K.H. Biochem. Z. 277,39 (1935)
Hemmi, H.
- (12) Skou, J.Chr. Acta pharmacol. toxicol. 10,297
(1954)
- (13) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physika-
Perlia, I. lisch-chemischen Eigenschaften und
der Wirkung von Lokalanästhetica.
Editio Cantor, Aulendorf 1962,
S. 138

- (14) Albert, A. Brit. J. exper. Pathol. 26, 60 (1945)
 Rubbo, S.D.
 Goldacre, R.J.
 Davey, M.
 Stone, J.
- (15) Albert, A. Nature, 161, 95 (1948)
 Goldacre, R.J.
- (16) Trevan, J.W. Brit. J. exper. Pathol. 8, 307
 Boock, E. (1927)
- (17) Traube, J. Biochem. Z. 98, 177, 197 (1919)
- (18) Traube, J. Plügers Arch. ges. Physiol. 218, 749 (1928)
- (19) Miescher, K. Helv. chim. Acta, 15, 163 (1932)
- (20) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 274, 225, (1936)
 Scheurle, B.
- (21) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 276, 154, 189
 Koch, A. (1938)
- (22) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 278, 456 (1940)
 Friedrich, K.
- (23) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 280, 76 (1942)
 Wilm, H.D.
- (24) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 284, 324 (1951)
 Wilm, H.D.
- (25) Büchi, J. Helv. chim. Acta, 34, 278 (1951)
 Lauener, G.
 Ragaz, L.
 Böniger, H.
 Lieberherr, R.
- (26) Luduena, F.P. Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 101, 17 (1955)
 Hoppe, J.O.
 Nachod, F.C.
 Martini, C.M.
 Silvern, G.M.
- (27) Skou, J.Chr. Lokalanaesthetika. Experimentelle
 Under søgelser over den anaestetiske
 og toksiske Virkningsmekanisme,
 Diss. Aarhus (1954)
- (28) Skou, J.Chr. Acta pharmacol. toxicol 10, 305
 (1954)

- (29) Skou, J.Chr. J. Pharmacy Pharmacol. 13, 204 (1961)
- (30) Sekera, A. Ceskoslov. Farmac. 5, 462 (1956)
Jakubek, J.
Vrba, C.
- (31) Sekera, A. J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 49, 394 (1960)
Vrba, C.
- (32) Cella, J.A. J. Amer. chem. Soc. 77, 4264 (1955)
Harriman, L.A.
Eggenberger, D.N.
Harwood, H.J.
- (33) Scholtan, W. Medizin u. Chemie Bd.V S. 314
Gönnert, R. Bayer Leverkusen, Verlag Chemie, Weinheim 1956.
- (34) Klemensiewicz, M.Z. Bull. Soc. chim. France (4) 27 820 (1920)
- (35) Freundlich, H. Biochem. Z. 138, 307 (1923)
Stern, R.
Zocher, H.
- (36) Bauer, H. Arbeiten a.d.Inst. f. Exp. Ter. u.d. Georg Speyer-Haus, Bd. 8 (1919), Frankfurt am Main.
- (37) Wright, H.N. J. Pharmacol. exp. Therapeut. 73, 12 (1941)
Biedermann, A.
Hanssen, E.
Cooper, C.J.
- (38) Badger, G.M. Nature 158, 585 (1946)
- (39) Danielli, J.F. Cell Physiology and Pharmacology. Cleaver-Hume Press Ltd. London S. 39 (1950)
- (40) Rohmann, C. Arch. Pharmaz. 292, 255 (1959)
Eckert, Th.
Heil, G.
- (41) Siems, K.J. Arzneimittel-Forsch. 2, 109 (1952)
Soehring, K.
- (42) Eisleb, O. Medizin u. Chemie, Bd. II, Bayer, Leverkusen, S. 375 (1934)
- (43) Vanderhaeghe, H. J. Pharmacy Pharmacol. 6, 119 (1954)
Kolossy, P.
Claesen, M.

- (44) Profft, E. Chem. Techn. 3, 210 (1951)
- (45) Büchi, J. Helv. chim. Acta 34, 1002 (1951)
 Stünzi, E.
 Flury, M.
 Hirt, R.
 Labhart, P.
 Ragaz, L.
- (46) Stünzi, E. Darstellung von p- Amino-m-alkoxy-
 benzoessäure-Derivaten mit lokal-
 anästhetischer Wirkung, Diss.ETH.
 Zürich (1950)
- (47) Quevauvillier, A. Produits pharmac. 7, 533 (1952)
- (48) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physika-
 Perlia X. lisch-chemischen Eigenschaften und
 der Wirkung von Lokalanaesthetica
 Editio Cantor, Aulendorf, S.98
- (49) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physika-
 Perlia X. lisch-chemischen Eigenschaften und
 der Wirkung von Lokalanaesthetica
 Editio Cantor, Aulendorf, S.274
- (50) Stauff, J. Z. physik.Chem. Abt.A 183, 55
 (1938)
- (51) Stauff, J. Z. Elektrochem., Ber.Bunsenges.
 physik. Chem. 59, 253 (1955)
- (52) Scholtan, W. Medizin u. Chemie Bd.V, Verlag
 Chemie, Weinheim, (1956) S.296.
- (53) Seelich, F. Fette u. Seifen, 46, 139 (1939)
- (54) Hill, A.V. Proc. Roy. Soc. (London) Ser.A.
127, 9 (1930)
- (55) Baldes, E.J. Biodynamica No. 46 (1939)
- (56) Baldes, E.J. J. sci. Instruments, 11, 223 (1934)
- (57) Baldes, E.J. Biodynamica No 47 (1939)
 Johnson, A.F.
- (58) Lund, C.G. Acta pharmaz. int. (Copenhagen), 1, 3
 Pedersen-Bjergaard, K. (1950)
 Becker Rasmussen, E.

- (59) Brady, A.P. J. phys. Colloid Chem., 55,
Huff, H. 304 (1951)
McBain, J.W.
- (60) Pasternak, R. Paper presented at the Achema
Brady, P. 1961, 13th Chemical Engineering
Ehrmantraut, H. Congress, Frankfurt/M. June 1961
- (61) Stauff, J. "Kolloidchemie", Springer Verlag
1960, S. 567-568.
- (62) Kölbel, H. Deutscher Ausschuss für grenz-
Klamann, D. flächenaktive Stoffe, Mitglied
Kurzendörfer, P. des Comité International de la
Détergence (C.I.D.) Vorträge in
Originalfassung. Verlag der Uni-
versitätsdruckerei Mainz (GMBH),
Bd.I (1960/61), S.4.
- (63) Stauff, J. "Kolloidchemie", Springer Verlag
1960, S. 583.
- (64) Schwartz, A.M. Surface Active Agents and Deter-
Perry J.W. gents Vol.I, Interscience Publishers,
Berch, J. Inc., New York (1949) S.282.
- (65) Kölbel, H. Deutscher Ausschuss für grenz-
Klamann, D. flächenaktive Stoffe, Mitglied
Kurzendörfer, P. des Comité International de la
Détergence (C.I.D.) Vorträge in
Originalfassung. Verlag der Uni-
versitätsdruckerei Mainz (GMBH),
Bd.I (1960/61), S. 1.
- (66) Brady, A.P. J. phys. Chem. 53, 56 (1949)
- (67) Miles und J. phys. Colloid Chem. 48, 57
Shedlowsky, (1944)
- (68) Vold, Recueil Trav. chim. 74, 41 (1955)
Phansalkar
- (69) Raison, M. Rev. franc. Corps gras, 6, 207
(1959)
- (70) Harrold, S.P. J. Colloid Sci., 15, 280 (1960)

- (71) Granath, K. Acta chem. scand. 7 (Part I),
297-305 (1953)
- (72) Scholtan, W. Kolloid-Z., 142, 97 (1955)
- (73) Stauff, J. "Kolloidchemie" Springer Verlag
1960, S. 60.
- (74) Stauff, J. "Kolloidchemie" Springer-Verlag
1960, S. 546.
- (75) Stauff, J. "Kolloidchemie" Springer Verlag
1960, S. 214.
- (76) Vold,
Sivaramakrishnan, J. physic. Chem. 62 , 984 (1958)
- (77) Corrin,
Lind,
Roginsky,
Harkins J. Colloid Sci., 4, 485 (1949)
- (78) Moilliet, J.L. Surface Activity 2nd Ed.
Collie, B. E.u.F.N. Spon LTD., London (1961)
Black, W. S. 85
- (79) Scholtan, W. Medizin und Chemie Bd. V, Verlag
Chemie, Weinheim, (1956) S. 307
- (80) Aickin, R.G. J. Soc. Dyers Colourists 60,
60 (1944)
- (81) Meader, A.L. Ind. Engng. Chem. 44, 1636 (1952)
Pries, B.A.
- (82) Gardiner, K.W. J. Amer. Oil Chemists' Soc. 26
Smith, B.L. 194 (1949)
- (83) Rose, G.R.F. Textile Res.J., 21, 427 (1951)
Weatherburn, A.S.
Bayley, C.H.
- (84) Weatherburn, A.S. Textile Res.J. 22, 797 (1952)
Bayley, C.H.
- (85) Van d. Minne, J.L. J. Colloid Sci. 8, 38, (1953)
Hermanie, P.H.J.
- (86) Harrold, S.P. Trans. Faraday Soc., 54, 1876 (1958)
Pethica, B.A.

- (87) Moilliet, J.L.
Collie, B.
Black, W. Surface Activity 2nd Ed.
E.u.F.N. Spon LTD., London (1961)
S. 99.
- (88) Scholtan, W. Kolloid-Z., 142, 95 (1955)
- (89) Moilliet, J.L.
Collie, B.
Black, W. Surface Activity 2nd Ed.
E.u.F.N. Spon LTD., London,
(1961) S. 25
- (90) Pierce, St.J.
Salsbury, J.M.
Fredericksen, J.M. J.Amer. chem. Soc. 64, 1691 (1942)
(1942)
- (91) Laubender, W.
Lipschitz, W. Klin. Wschr., 8, 1438 (1929)
- (92) Laubender, W.
Lipschitz, W. Klin. Wschr., 9, 968 (1930)
- (93) Laubender, W.
Lipschitz, W. Dtsch. med. Wschr. 56, 1658,
(1930)
- (94) Laubender, W.
Ost, W. Arch. f. exper. Path. 165,
520 (1932)
- (95) Laubender, W.
Saum, M. Arch. f. exper. Path. 171,
619 (1933)
- (96) Laubender, W.
Raufenbarth, Chr. Arch. f. exper. Path. 175,
113 (1934)
- (97) Laubender, W.
Monden, K. Handbuch der experimentellen
Pharmakologie; Begründet von
A. Heffter, Erg.-Werk Bd.8,
Springer Verlag, Berlin (1939)
S. 19-20.
- (98) Laubender, W.
Monden, K. Naturforschung und Medizin in
Deutschland (1939-1946) Bd. 62
Pharmakologie u. Toxikologie,
Teil II, S. 36-37.
- (99) Forschungsbericht der Firma
Ciba A.G., Basel, zitiert bei
Büchi, J. und Perlia I.
Beziehungen zwischen den physi-
kalisch-chemischen Eigenschaften
und der Wirkung von Lokalanästhe-
tika. Verlag Editio Cantor,
Aulendorf i.Württ. (1962) S.92

- (100) Uhlmann, F. Narkose, Anästhesie, 2, 168 (1929)
- (101) Gessner, O. Schmerz, Narkose, Anästhesie, 3, 44 (1930)
- (102) Bond, W.R. J. Lab. clin. Med. 16, 447 (1930)
- (103) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica. Editio Cantor, Aulendorf 1962, S. 95ff.
- (104) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica. Editio Cantor, Aulendorf 1962, S. 199.
- (105) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica. Editio Cantor, Aulendorf 1962, S. 108.
- (106) Ciba A.G. Basel DRP 537104 (1933)
- (107) Büchi, J. Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica. Editio Cantor, Aulendorf 1962, S. 67 u. 72.
- (108) Krückmann, E. Gräfe Arch., 41, 21 (1895)
- (109) Schlüter, H. Klin. Monatsbl. Augenheilkunde 45, II, 198 (1907)
- (110) v. Frey, M. Verh. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. Leipzig, Math.-phys. Klasse, 46, 185 (1894)
- (111) Sollmann, T. J. Pharmacol. 11, 17 (1918)
- (112) Régnier, M.J. Comp. Rend. d. l'acad. d. Sciences 177, 558 (1923)

- (113) Régnier, M.J. Meth. d. mesure d. l'activité
d. anesth. locaux, Saint-Dizier,
André Brulliard (1929)
- (114) Laubender, W. Handbuch der experimentellen
Pharmakologie; begründet v.
A. Heffter, Erg.-Werk, Bd. 8,
Springer Verlag, Berlin, (1939)
S. 21
- (115) Traube, J. Pflügers Arch.ges. Physiol. 105,
541, (1904)
- (116) Kuhn, A. Kolloidchemisches Taschenbuch
Akadem. Verlagsgesellschaft
Geest u. Portig K.G., Leipzig,
(1953) S. 322.
- (117) Stauff, J. Kolloidchemie, Springer Verlag
(1960) S. 325.
- (118) Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie, Gg.
Thieme Verlag, 4. Aufl. 1955,
Bd. 3/1, Physikal.Forschungsmetho-
den. S. 468.
- (119) Ullmanns, Encyklopädie der technischen
Chemie, Bd. 2/1, Verlag Urban
u. Schwarzenberg, München 1961,
S. 771.
- (120) Harkins, W.D. J.Amer.chem.Soc., 41, 499/524
Brown, F.E. (1919)
- (121) Wolf, K.L. Physik u. Chemie d. Grenzflächen
Bd.1, Springer Verlag (1957)
S. 109
- (122) Münzel, K. Galenisches Praktikum,
Büchi, J. Wiss.Verlagsges. Stuttg. 1959,
Schulz, O.E. S. 272
- (123) Thiele, H. Praktikum der Kolloidchemie
Steinkopff Verlag, Frankfurt/M.
(1950)
- (124) Herčík, F. Oberflächenspannung in der Biolo-
gie u. Medizin. Steinkopff-Verlag,
Dresden (1934) S.17.

- (125) Schemensky, Münchener med. Wschr. 67, 773 (1920)
- (126) Fischer, R. Biochem. Z., 219, 248 (1930)
- (127) Traube, J. Kolloid-Z. 53, 300 (1930)
- (128) Micke, K.E. Metall u. Erz, 28, 551 (1931)
- (129) Remertz, Kisch Münchener med. Wschr. S.1097 (1914)
- (130) Traube, J. Weber Biochem. Z. 219, 468 (1930)
- (131) Traube, J. Handbuch der Biochem.Arbeitsmethoden, E. Abderhalden, Bd.5/2 S. 1358-1361
- (132) Traube, J. Ber. dtsch. chem. Ges., 20, 2644 (1887)
- (133) Merck-Index, 9.Aufl., Verlag Chemie 1961, S. 263.
- (134) Angabe Fa. Ciba A.G.,Basel.

Meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof.Dr.C.Rohmann
und Herrn Privatdozenten Dr. Th. Eckert, fühle ich mich
für die Auswahl und Überlassung des Themas und insbeson-
dere für alle Unterstützung und Förderung in wissenschaft-
licher und persönlicher Hinsicht zu tiefem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 9.5.1931 wurde ich, Egon Kilb, in Kaiserslautern als Sohn des Kaufmanns Georg Kilb und seiner Ehefrau Katharina, geb. Felmeden, geboren. Die Volksschule besuchte ich zum Teil dort, zum Teil in Heilbronn/Neckar, wohin unsere Familie im Dezember 1939 übersiedelte. Im Frühjahr 1941 trat ich in die Robert Mayer-Oberschule in Heilbronn ein, die ich bis zu ihrer Zerstörung im Dezember 1944 besuchte.

Nach dem Kriege arbeitete ich als Laborgehilfe in der Taunus-Apotheke in Frankfurt am Main-Höchst, in der ich auch nach meiner Reifeprüfung, die ich am 7. März 1952 im Leibniz-Realgymnasium in Höchst ablegte, meine praktische Ausbildung zum Apotheker erhielt. Von März 1952 bis März 1954 dauerte die Praktikantenzeit, die ich mit der Pharmazeutischen Vorprüfung in Wiesbaden beendete.

Nach einsemestrigem Studium in Mainz, setzte ich im Wintersemester 1954/55 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main das Studium der Pharmazie fort, das ich im März 1957 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung zunächst beendete. Nachdem ich ein Jahr als Kandidat der Pharmazie in einer öffentlichen Apotheke gearbeitet hatte, erhielt ich im Frühjahr 1958 die Approbation als Apotheker. Im Sommersemester 1958 setzte ich meine naturwissenschaftlichen Studien fort. Nach einer vertieften organisch-chemischen Ausbildung am Pharmazeutischen Institut Frankfurt am Main begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Rohmann und Herrn Privat-

dozenten Dr.Th. Eckert mit der Anfertigung meiner Dissertation. Nach meiner Tätigkeit als Hilfsassistent erhielt ich am 1.10. 1959 die Stelle eines Verwaltungsassistenten am gleichen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität.

